

21

AN 2001-604125 [69] WPIDS

DNC C2001-179130

TI Preparation of 4-substituted resorcinol derivatives useful in cosmetics comprises reacting 1-alkoxy or hydroxy-6-halo-3-substituted-2-oxabicyclo(2.2.2)octane-5-one or 4-substituted-2-halo-cyclohexan-1,3-dione with base.

DC B05

IN BRADLEY, S E; KITCHIN, J; WYNNE, G M

PA (PFIZ) PFIZER PROD INC; (PFIZ) PFIZER INC; (BRAD-I) BRADLEY S E; (KITC-I) KITCHIN J; (WYNN-I) WYNNE G M; (WARN) WARNER LAMBERT CO

CYC 37

PI EP 1134207 A1 20010919 (200169)* EN 45p

R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT
RO SE SI TR

AU 2001026477 A 20010920 (200169)

CA 2340486 A1 20010915 (200169) EN

CZ 2001000930 A3 20011017 (200172)

JP 2001294549 A 20011023 (200202) 32p <--

BR 2001000982 A 20011204 (200203)

US 2002032352 A1 20020314 (200222)

CN 1325838 A 20011212 (200225)

KR 2001096608 A 20011107 (200226)

HU 2001001104 A2 20020528 (200249)

ZA 2001002070 A 20021127 (200305) 62p

US 6504037 B2 20030107 (200306)

US 2003088113 A1 20030508 (200337)

MX 2001002687 A1 20020301 (200362)

ADT EP 1134207 A1 EP 2001-301995 20010305; AU 2001026477 A AU 2001-26477 20010312; CA 2340486 A1 CA 2001-2340486 20010313; CZ 2001000930 A3 CZ 2001-930 20010314; JP 2001294549 A JP 2001-71785 20010314; BR 2001000982 A BR 2001-982 20010314; US 2002032352 A1 Provisional US 2000-189704P 20000315, US 2001-801999 20010308; CN 1325838 A CN 2001-119693 20010315; KR 2001096608 A KR 2001-13250 20010314; HU 2001001104 A2 HU 2001-1104 20010314; ZA 2001002070 A ZA 2001-2070 20010313; US 6504037 B2 Provisional US 2000-189704P 20000315, US 2001-801999 20010308; US 2003088113 A1 Provisional US 2000-189704P 20000315, Div ex US 2001-801999 20010308, US 2002-282201 20021028; MX 2001002687 A1 MX 2001-2687 20010314

FDT US 2003088113 A1 Div ex US 6504037

PRAI US 2000-189704P 20000315; US 2001-801999 20010308; US 2002-282201 20021028

AN 2001-604125 [69] WPIDS

AB EP 1134207 A UPAB: 20011126

NOVELTY - Preparation of 4-substituted resorcinol derivatives (I) or (II) comprises reacting 1-alkoxy or hydroxy-6-halo-3-substituted-2-oxabicyclo(2.2.2)octane-5-one (II) or 4-substituted-2-halo-cyclohexan-1,3-dione (III) with a base.

DETAILED DESCRIPTION – Process (A) for the preparation of 4-substituted resorcinol derivatives of formulae (I) or (II) comprises reacting 1-alkoxy or hydroxy-6-halo-3-substituted-2-oxabicyclo(2.2.2)octane-5-one of formula (II) or 4-substituted-2-halo-cyclohexan-1,3-dione of formula (III) with a base.

W = H or protecting group;

X, Y = 1-12C alkyl, 2-12C alkenyl or 2-12C alkynyl (all optionally substituted by 1-3 Z) or H, or

CXY = 4-8C cycloalkyl or 5-8C cycloalkenyl ring (both optionally substituted by Z), provided that the 4-8C cycloalkyl ring or 5-8C cycloalkenyl ring is not aromatic;

Z = CN, halo, 1-6C alkyl, aryl, 2-9C heterocycloalkyl, 2-9C heteroaryl, aryl-(1-6C)alkyl, =O, =CHO(1-6C) alkyl, NH₂, OH, 1-6C alkoxy, aryl-(1-6C)alkoxy, 1-6C acyl, 1-6C alkylamino, aryl (1-6C) alkylamino, amino(1-6C) alkyl, 1-6C alkoxy-CO-NH-, 1-6C alkylamino-CO-, 2-6C alkenyl, 2-6C alkynyl, OH-(1-6C)alkyl, 1-6C alkoxy-(1-6C)alkyl, 1-6C acyloxy-(1-6C)alkyl, NO₂, cyano-(1-6C)alkyl, halo-(1-6C)alkyl, nitro(1-6C)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl-(1-6C)alkyl, 1-6C acylamino, (1-6C)acyl amino (1-6C)alkyl, 1-6C alkoxy-(1-6C)acylamino, amino(1-6C)acyl, amino-(1-6C)acyl-(1-6C)alkyl, 1-6C alkylamino-(1-6C)acyl, (1-6C alkyl)2-amino(1-6C)acyl, -CO₂R₂, 1-6C alkyl-CO₂R₂, -C(O)N(R₂)₂, 1-6C alkyl-C(O)N(R₂)₂, R₂ON=, R₂ON=(1-6C)alkyl, R₂ON=CR₂(1-6C)alkyl, NR₂(OR₂), 1-6C alkyl-NR₂(OR₂), -C(O)(NR₂OR₂), 1-6C alkyl-C(O)(NR₂OR₂), S(O)_mR₂, R₃C(O)O-, R₃C(O)O-(1-6C)alkyl, R₄R₅N-C(O)O-, R₄R₅NS(O)₂, R₄R₅NS(O)₂(1-6C)alkyl, R₄S(O)₂R₅N, R₄S(O)₂R₅N-(1-6C)alkyl, -C(=NR₆)(N(R₄)₂), -(1-6C)alkyl-C(=NR₆)(N(R₄)₂), -OC(O)aryl (1-6C)alkyl, NH(1-6C)alkyl, aryl-1-6C alkyl-HN or a ketal;

R₃ = 1-6C alkyl, aryl or aryl-1-6C alkyl;

R₂ = H or R₃;

R₄, R₅ = H or 1-6C alkyl;

R₆ = OR₂ or R₂;

m = 0-2, and

Q = halo.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

(1) preparation of (III; W = a protecting group) which comprises reacting a ketone compound of formula (V) with a halogenating agent;

(2) preparation of (IV) which comprises reacting (V) with a halogenating agent;

(3) preparation of (V) which comprises reacting a ketone compound of formula (VI) with O=CXY in the presence of base;

(4) preparation of resorcinol derivatives of formula (VII) which comprises the process (A) as above and reducing (I; W = H) or (II; W = H) or reducing (I; W = protecting group) or (II; W = protecting group) and removing the protecting group;

(5) preparation of (VII) which comprises process (A) as above to give (I), reacting (I) with a base to give (II) and hydrogenating (II; W = H),

or removing the protecting group from (II; W = protecting group) and hydrogenating the obtained (II; W = H);

(6) preparation of (VII) which comprises process (A) as above to give (II) and hydrogenating (II; W = H), or removing the protecting group from (II; W = protecting group) and hydrogenating the obtained (II; W = H);

(7) preparation of (ii; W = H) as in (5) or (6), and

(8) new compounds (V), (III) and (IV).

ACTIVITY – Dermatological.

MECHANISM OF ACTION – None given.

USE – Used for preparation of 4-substituted resorcinol derivatives e.g. 4-(2,4-dihydroxyphenyl)cyclohexanone, useful in cosmetic applications, as skin lighting agent, as dandruff control agent, anti-acne agent, potentiators of antimicrobial compounds, anti-browning agents for foods, and in the preparation of photographic dye images.

ADVANTAGE – The process is easier to use than standard methods for preparing resorcinol derivatives in higher yield and large quantities.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-294549

(P2001-294549A)

(43) 公開日 平成13年10月23日 (2001. 10. 23)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 C 45/59		C 0 7 C 45/59	
49/747		49/747	B
C 0 7 D 493/08		C 0 7 D 493/08	B
493/10		493/10	B
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
		審査請求 有	請求項の数52 O L (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2001-71785(P2001-71785)

(22) 出願日 平成13年3月14日 (2001. 3. 14)

(31) 優先権主張番号 60/189704

(32) 優先日 平成12年3月15日 (2000. 3. 15)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード

(72) 発明者 スチュアート・エドワード・ブラッドリー
イギリス国バーミンガム ビー7 4イー
ジェイ, アストン・サイエンス・パーク,
ホルト・コート・サウス 10, オーエスアイ
・ファーマシューティカルズ・(ユーケー)
・リミテッド

(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

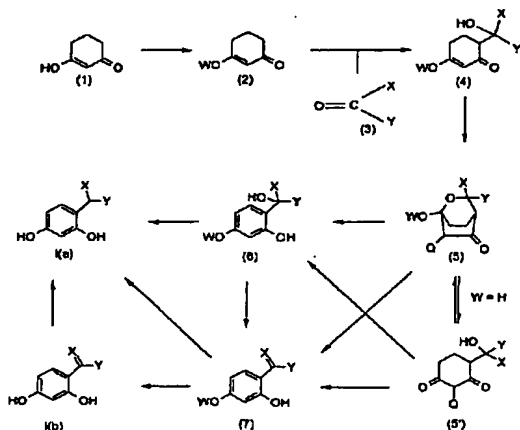
(54) 【発明の名称】 レゾルシノール誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 4-置換レゾルシノール誘導体、及びこのようなレゾルシノール誘導体の製造に有用な中間体化合物を製造するための改良された方法を提供する。

【解決手段】

【化1】



式 (6) の化合物は、式 (5) 又は (5') の化合物を、

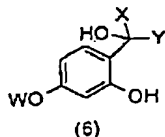
例えばN, N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶剤中の、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンのような塩基で、室温付近で処理して得る。そして、式 (6) の化合物を、例えば、塩素化された溶媒中の三フッ化ホウ素のようなルイス酸の存在中のトリエチルシランで処理し、続いて適当な条件で保護基を除去し、又は式 (6) の化合物を標準的な条件下で水素化することにより、式I (a) の化合物を得る。式 (7) の化合物は、式 (5) 又は (5') 又は (6) の化合物を、例えばN, N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中の1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンのような塩基で、約140℃で処理することにより得る。式I (b) の化合物は、標準的な水素化の条件によって、式I (a) の化合物に転換することができる。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(6)：

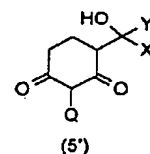
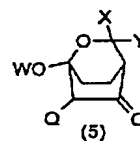
【化1】



【式中、Wは、水素又は保護基であり；式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環を形成するが、但し(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニル、(C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉)ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆)アルキル；=O；=CHO(C₁~C₆)アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆)アルコキシ；アリール(C₁~C₆)アルコキシ；(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキルアミノ；アリール(C₁~C₆)アルキルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆)アルケニル；(C₂~C₆)アルキニル；ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ；シアノ(C₁~C₆)アルキル；ハロ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ(C₁~C₆)アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルアミノ；(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アシルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アシル；アミノ(C₁~C₆)アシル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキル)₂アミノ(C₁~C₆)アシル；-CO₂R²；-(C₁~C₆)アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON=(C₁~C₆)アルキル；R²ON=CR²(C₁~C₆)アルキル；-NR²(O R²)；-(C₁~C₆)アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルから独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリ

ール(C₁~C₆)アルキルであり；R³C(O)O-(C₁~C₆)アルキル；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)2-；R⁴R⁵NS(O)₂(C₁~C₆)アルキル；R⁴S(O)₂R⁵N-；R⁴S(O)₂R⁵N(C₁~C₆)アルキル；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は(C₁~C₆)アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；-(C₁~C₆)アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール(C₁~C₆)アルキル；-NH(C₁~C₆)アルキル；アリール(C₁~C₆)アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。】の化合物を製造するための方法であって、式(5)又は(5')：

【化2】



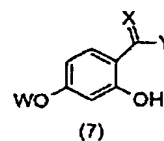
20 【式中、Qは、ハロであり、そしてW、X及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、式(6)の化合物を形成することを含む、前記製造方法。

【請求項2】 Qが、臭素、ヨウ素又は塩素である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 Qが、臭素である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 式(7)：

【化3】



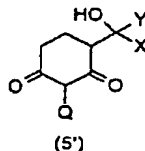
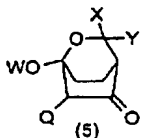
【式中、Wは、水素又は保護基であり；式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環を形成するが、但し(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニル、(C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉)ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆)アルキル；=O；=CHO(C₁~C₆)アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~

(3)

3

C₆) アルコキシ; アリール (C₁~C₆) アルコキシ-;
 (C₁~C₆) アシル; (C₁~C₆) アルキルアミノ-; アリ
 ール (C₁~C₆) アルキルアミノ-; アミノ (C₁~C₆) ア
 ルキル-; (C₁~C₆) アルコキシ-CO-NH-; (C₁~
 C₆) アルキルアミノ-CO-; (C₂~C₆) アルケニル;
 (C₂~C₆) アルキニル; ヒドロキシ (C₁~C₆) アルキル
 -; (C₁~C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アルキル-; (C₁
 ~C₆) アシルオキシ (C₁~C₆) アルキル-; ニトロ; シ
 アノ (C₁~C₆) アルキル-; ハロ (C₁~C₆) アルキル
 -; ニトロ (C₁~C₆) アルキル-; トリフルオロメチ
 ル; トリフルオロメチル (C₁~C₆) アルキル-; (C₁~
 C₆) アシルアミノ-; (C₁~C₆) アシルアミノ (C₁~
 C₆) アルキル-; (C₁~C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アシ
 ルアミノ-; アミノ (C₁~C₆) アシル-; アミノ (C₁~
 C₆) アシル (C₁~C₆) アルキル-; (C₁~C₆) アルキル
 アミノ (C₁~C₆) アシル-; (C₁~C₆) アルキル)₂
 アミノ (C₁~C₆) アシル-; -CO₂R²; - (C₁~C₆) アル
 キル-CO₂R²; -C(O)N(R²)₂; - (C₁~C₆) アル
 キル-C(O)N(R²)₂; R²ON=; R²ON= (C₁~C₆) アル
 キル-; R²ON=CR² (C₁~C₆) アルキル-; -NR²(O
 R²); - (C₁~C₆) アルキル-NR²(OR²); -C(O)
 (NR²OR²); - (C₁~C₆) アルキル-C(O)(NR²O
 R²); -S(O)_mR²; このときそれぞれのR²は、水素、
 (C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリール (C₁~
 C₆) アルキル-から独立に選択され; F³C(O)O-; こ
 のときR³は、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリ
 ール (C₁~C₆) アルキル-であり; R³C(O)O- (C₁~C
 6) アルキル-; R⁴R⁵N-C(O)-O-; R⁴R⁵NS(O)
 2-; R⁴R⁵NS(O)₂ (C₁~C₆) アルキル-; R⁴S(O)₂R⁵
 N-; R⁴S(O)₂R⁵N (C₁~C₆) アルキル-; このときm
 は、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は (C
 1~C₆) アルキルからそれぞれ独立に選択され; -C(=N
 R⁶)(N(R⁴)₂); - (C₁~C₆) アルキル-C(=N
 R⁶)(N(R⁴)₂); このときR⁶は、OR²又はR²を示し、
 このときR²は、上に定義したとおりであり; -OC(O)
 アリール (C₁~C₆) アルキル; -NH (C₁~C₆) アルキ
 ル; アリール (C₁~C₆) アルキル-NH-; 及びケタール
 からなる群から選択される。] の化合物を製造するた
 めの方法であって、式 (5) 又は (5') :

【化4】



【式中、Qは、ハロであり、そしてW、X及びYは、上に定
 義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、
 式 (7) の化合物を形成することを含む、前記製造方
 法。

【請求項5】 Qが、臭素、ヨウ素又は塩素である、請

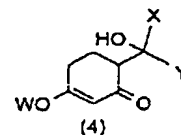
4

求項4に記載の方法。

【請求項6】 Qが、臭素である、請求項4に記載の方
 法。

【請求項7】 式 (5) の化合物が、式 (4) :

【化5】



10

【式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。】

の化合物を、ハロゲン化剤と反応させて、式 (5) の化
 合物を形成することによって製造される、請求項1又は4
 に記載の方法。

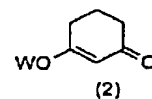
【請求項8】 ハロゲン化剤が、臭素化剤である、請求
 項7に記載の方法。

【請求項9】 臭素化剤が、N-ブロモスクシンイミド
 である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】 式 (4) の化合物が、式 (2) :

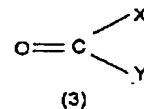
20

【化6】



の化合物を、式 (3) :

【化7】



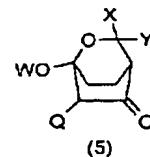
30

【式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。】

の化合物と、塩基の存在中で反応させて、式 (4) の化
 合物を形成することによって製造される、請求項7に記
 載の方法。

【請求項11】 式 (5) :

【化8】



40

【式中、Qは、ハロであり; 式中、Wは、保護基であり;
 式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂) アルキ
 ル、(C₂~C₁₂) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニルか
 ら独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合し
 ている炭素といっしょになって (C₄~C₈) シクロアルキ
 ル環若しくは (C₅~C₈) シクロアルケニル環を形成する
 が、但し (C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは (C₅~
 C₈) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件
 とし; そして、このとき (C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C
 12) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニル、(C₄~C₈)

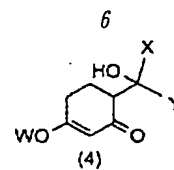
50

(4)

5

シクロアルキル環又は ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；($C_1 \sim C_6$) アルキル；アリール；($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル；($C_2 \sim C_9$) ヘテロアリール；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル；=O；=CHO ($C_1 \sim C_6$) アルキル；アミノ；ヒドロキシ；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ；($C_1 \sim C_6$) アシル；($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ-CO-NH-；($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ-CO-；($C_2 \sim C_6$) アルケニル；($C_2 \sim C_6$) アルキニル；ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；($C_1 \sim C_6$) アシルオキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；ニトロ；シアノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；ニトロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル ($C_1 \sim C_6$) アルキル；($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ；($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル ($C_1 \sim C_6$) アルキル；($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル；($C_1 \sim C_6$) アルキル) 2アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル；-CO₂R²；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON= ($C_1 \sim C_6$) アルキル；R²ON=CR² ($C_1 \sim C_6$) アルキル；-NR²(OR²)；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルから独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；R³C(O)O- ($C_1 \sim C_6$) アルキル；R⁴R⁵N-C(O)O-；R⁴R⁵NS(O)₂ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；R⁴S(O)₂R⁵N-；R⁴S(O)₂R⁵N ($C_1 \sim C_6$) アルキル；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル；-NH ($C_1 \sim C_6$) アルキル；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。] の化合物を製造するための方法であって、式 (4)：

【化9】

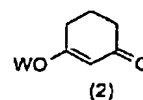


【式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。】
の化合物をハロゲン化剤と反応させて、式 (5) の化合物を形成することを含む、前記方法。

【請求項12】 ハロゲン化剤が、臭素化剤である、請求項11に記載の方法。

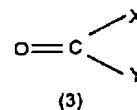
【請求項13】 臭素化剤が、N-ブロモスクシンイミドである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】 式 (4) の化合物が、式 (2)：



の化合物を、式 (3)：

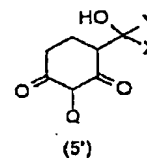
【化11】



【式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。】
の化合物と、塩基の存在中で反応させて、式 (4) の化合物を形成することによって製造される、請求項11に記載の方法。

【請求項15】 式 (5')：

【化12】

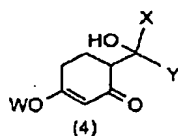


【式中、Qは、ハロであり；式中、X及びYは、それぞれ水素、($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{12}$) アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環を形成するが、但し ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{12}$) アルキニル、($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環又は ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；($C_1 \sim C_6$) アルキル；アリール；($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル；($C_2 \sim C_9$) ヘテロアリール；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル；=O；=CHO ($C_1 \sim C_6$) アルキル；アミノ；ヒドロキシ；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ；

(5)

7
アリール (C₁~C₆) アルコキシ- ; (C₁~C₆) アシル ;
(C₁~C₆) アルキルアミノ- ; アリール (C₁~C₆) アル
キルアミノ- ; アミノ (C₁~C₆) アルキル- ; (C₁~
C₆) アルコキシ-CO-NH- ; (C₁~C₆) アルキルアミノ
-CO- ; (C₂~C₆) アルケニル ; (C₂~C₆) アルキニ
ル ; ヒドロキシ (C₁~C₆) アルキル- ; (C₁~C₆) アル
コキシ (C₁~C₆) アルキル- ; (C₁~C₆) アシルオキシ
(C₁~C₆) アルキル- ; ニトロ ; シアノ (C₁~C₆) アル
キル- ; ハロ (C₁~C₆) アルキル- ; ニトロ (C₁~C₆)
アルキル- ; トリフルオロメチル ; トリフルオロメチル
(C₁~C₆) アルキル- ; (C₁~C₆) アシルアミノ- ;
(C₁~C₆) アシルアミノ (C₁~C₆) アルキル- ; (C₁~
C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アシルアミノ- ; アミノ (C₁~
C₆) アシル- ; アミノ (C₁~C₆) アシル (C₁~C₆) アル
キル- ; (C₁~C₆) アルキルアミノ (C₁~C₆) アシル
- ; (C₁~C₆) アルキル) ₂アミノ (C₁~C₆) アシル
- ; -CO₂R² ; - (C₁~C₆) アルキル-CO₂R² ; -C (O)
N (R²) ₂ ; - (C₁~C₆) アルキル-C (O) N (R²) ₂ ; R²
ON= ; R²ON= (C₁~C₆) アルキル- ; R²ON=CR² (C₁~C
6) アルキル- ; -NR² (OR²) ; - (C₁~C₆) アルキル
-NR² (OR²) ; -C (O) (NR²OR²) ; - (C₁~C₆) アル
キル-C (O) (NR²OR²) ; -S (O) _mR² ; このときそれ
ぞれのR²は、水素、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又
はアリール (C₁~C₆) アルキル-から独立に選択され ;
R³C (O) O- ; このときR³は、(C₁~C₆) アルキル、ア
リール、又はアリール (C₁~C₆) アルキル-であり ; R³
C (O) O- (C₁~C₆) アルキル- ; R⁴R⁵N-C (O) -O
- ; R⁴R⁵NS (O) ₂- ; R⁴R⁵NS (O) ₂ (C₁~C₆) アルキル
- ; R⁴S (O) ₂R⁵N- ; R⁴S (O) ₂R⁵N (C₁~C₆) アルキル
- ; このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵
5は、水素又は (C₁~C₆) アルキルからそれぞれ独立に
選択され ; -C (=NR⁶) (N (R⁴) ₂) ; - (C₁~C₆) アル
キル-C (=NR⁶) (N (R⁴) ₂) ; このときR⁶は、OR²
又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであ
り ; -OC (O) アリール (C₁~C₆) アルキル ; -NH (C₁~
C₆) アルキル ; アリール (C₁~C₆) アルキル-NH- ;
及びケタールからなる群から選択される。] の化合物を
製造するための方法であって、式 (4) :

【化13】



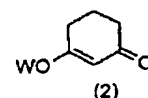
[式中、Wは、Hであり、そしてX及びYは、上に定義した
とおりである。] の化合物を、ハロゲン化剤と反応させ
て、式 (5') の化合物を形成することを含む、前記製
造方法。

【請求項16】 ハロゲン化剤が、臭素化剤である、請
求項15に記載の方法。

8

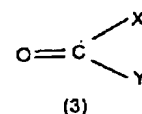
【請求項17】 臭素化剤が、N-プロモスクシンイミ
ドである、請求項16に記載の方法。

【請求項18】 式 (4) の化合物が、式 (2) :
【化14】



の化合物を、式 (3) :

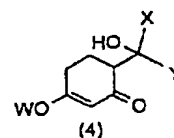
【化15】



[式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。]
の化合物と、塩基の存在中で反応させて、式 (4) の化
合物を形成することによって製造される、請求項15に記
載の方法。

【請求項19】 式 (4) :

【化16】



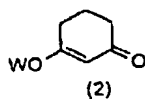
[式中、Wは、水素又は保護基であり ; 式中、X及びY
は、それぞれ水素、(C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂)
アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニルから独立に選択さ
れるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素とい
っしょになって (C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは
30 (C₅~C₈) シクロアルケニル環を形成するが、但し (C₄~
C₈) シクロアルキル環若しくは (C₅~C₈) シクロアル
ケニル環は、芳香族ではないことを条件とし ; そして、
このとき (C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂) アルケニ
ル、(C₂~C₁₂) アルキニル、(C₄~C₈) シクロアルキ
ル環又は (C₅~C₈) シクロアルケニル環は、所望により
1~3個の独立に選択される2基で置換されており、この
ときZは、シアノ ; ハロ ; (C₁~C₆) アルキル ; アリ
ール ; (C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル ; (C₂~C₉) ヘテ
ロアリール ; アリール (C₁~C₆) アルキル- ; =O ; =C
40 HO (C₁~C₆) アルキル ; アミノ ; ヒドロキシ ; (C₁~
C₆) アルコキシ ; アリール (C₁~C₆) アルコキシ- ;
(C₁~C₆) アシル ; (C₁~C₆) アルキルアミノ- ; アリ
ール (C₁~C₆) アルキルアミノ- ; アミノ (C₁~C₆) アル
キル- ; (C₁~C₆) アルコキシ-CO-NH- ; (C₁~
C₆) アルキルアミノ-CO- ; (C₂~C₆) アルケニル ;
(C₂~C₆) アルキニル ; ヒドロキシ (C₁~C₆) アルキル
- ; (C₁~C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アルキル- ; (C₁~
C₆) アシルオキシ (C₁~C₆) アルキル- ; ニトロ ; シ
アノ (C₁~C₆) アルキル- ; ハロ (C₁~C₆) アルキル
50 - ; ニトロ (C₁~C₆) アルキル- ; トリフルオロメチ

(6)

9

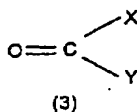
ル；トリフルオロメチル ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ； ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル； ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル； ($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル； $-CO_2R^2$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CO_2R^2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)N(R^2)_2$ ； $R^2ON=$ ； $R^2ON=$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $R^2ON=CR^2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $-NR^2(O)R^2$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR^2(OR^2)$ ； $-C(O)(NR^2OR^2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)(NR^2OR^2)$ ； $-S(O)_mR^2$ ；このときそれぞれの R^2 は、水素、 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルから独立に選択され； $F^3C(O)O-$ ；このとき R^3 は、 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり； $R^3C(O)O-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $R^4R^5N-C(O)-O-$ ； $R^4R^5NS(O)_2$ ； $R^4R^5NS(O)_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $R^4S(O)_2R^5N-$ ； $R^4S(O)_2R^5N$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；このとき m は、0、1又は2であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルからそれぞれ独立に選択され； $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$ ；このとき R^6 は、 OR^2 又は R^2 を示し、このとき R^2 は、上に定義したとおりであり； $-OC(O)$ アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル $-NH-$ ；及びケタールからなる群から選択される。] の化合物を製造するための方法であって、式 (2)：

【化17】



の化合物を、式 (3)：

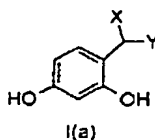
【化18】



【式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。】
 の化合物と、塩基の存在中で反応させて、式 (4) の化合物を形成することを含む、前記製造方法。

【請求項20】 式I(a)：

【化19】

【式中、X及びYは、それぞれ水素、 ($C_1 \sim C_{12}$) アルキ

10

ル、 ($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、 ($C_2 \sim C_{12}$) アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環を形成するが、但し ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、 ($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、 ($C_2 \sim C_{12}$) アルキニル、 ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環又は ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ； ($C_1 \sim C_6$) アルキル；アリール； ($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル； ($C_2 \sim C_9$) ヘテロアリール；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $=O$ ； $=CHO$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；アミノ；ヒドロキシ； ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ； ($C_1 \sim C_6$) アシル； ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ $-CO-NH-$ ； ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ $-CO-$ ； ($C_2 \sim C_6$) アルケニル； ($C_2 \sim C_6$) アルキニル；ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アシルオキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；ニトロ；シアノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；ニトロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ； ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル ($C_1 \sim C_6$) アルキル； ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル； ($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル； $-CO_2R^2$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-CO_2R^2$ ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)N(R^2)_2$ ； $R^2ON=$ ； $R^2ON=$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $R^2ON=CR^2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $-NR^2(OR^2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-NR^2(OR^2)$ ； $-C(O)(NR^2OR^2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(O)(NR^2OR^2)$ ； $-S(O)_mR^2$ ；このときそれぞれの R^2 は、水素、 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルから独立に選択され； $F^3C(O)O-$ ；このとき R^3 は、 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり； $R^3C(O)O-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $R^4R^5N-C(O)-O-$ ； $R^4R^5NS(O)_2$ ； $R^4R^5NS(O)_2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $R^4S(O)_2R^5N-$ ； $R^4S(O)_2R^5N$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル；このとき m は、0、1又は2であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルからそれぞれ独立に選択され； $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$ ；このとき R^6 は、 OR^2 又は R^2 を示し、このとき R^2 は、上に定義したとおりであり； $-OC(O)$ アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル； $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル

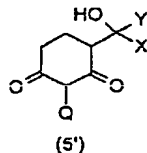
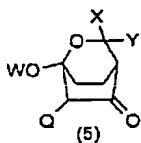
(7)

11

ル；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。] の化合物を製造するための方法であって：

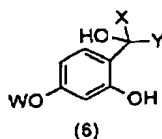
(a) 式 (5) 又は (5') ；

【化20】



【式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を、塩基と反応させて、式 (6) ；

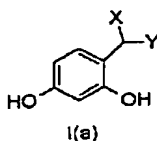
【化21】



の化合物を形成し；そして (b) Wが、Hの場合、形成された式 (6) の化合物を還元して、式I (a) の化合物を形成するか；又は (c) Wが、保護基の場合、形成された式 (6) の化合物を還元し、そして保護基を除去して、式I (a) の化合物を形成する；ことを含む、前記製造方法。

【請求項21】 式I (a) ；

【化22】



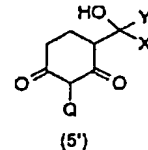
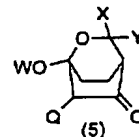
【式中、X及びYは、それぞれ水素、($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{12}$) アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環を形成するが、但し ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{12}$) アルキニル、($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環又は ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；($C_1 \sim C_6$) アルキル；アリール；($C_2 \sim C_9$) ヘテロシクロアルキル；($C_2 \sim C_9$) ヘテロアリール；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；=O；=CHO ($C_1 \sim C_6$) アルキル；アミノ；ヒドロキシ；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ-；($C_1 \sim C_6$) アシル；($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ-；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ-；アミノ

12

($C_1 \sim C_6$) アルキル-；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ-CO-NH-；($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ-CO-；($C_2 \sim C_6$) アルケニル；($C_2 \sim C_6$) アルキニル；ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；($C_1 \sim C_6$) アシルオキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；ニトロ；シアノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；ニトロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ-；($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ-；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル-；アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル-；($C_1 \sim C_6$) アルキル) 2アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル-；-CO₂R²；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON= ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；R²ON=CR² ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；-NR²(OR²)；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-から独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-であり；R³C(O)O- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)2-；R⁴R⁵NS(O)2 ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；R⁴S(O)2R⁵N-；R⁴S(O)2R⁵N ($C_1 \sim C_6$) アルキル-；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル；-NH ($C_1 \sim C_6$) アルキル；アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。] の化合物を製造するための方法であって：

(a) 式 (5) 又は (5') ；

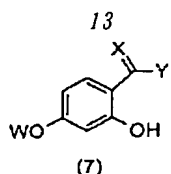
【化23】



【式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、式 (7) ；

【化24】

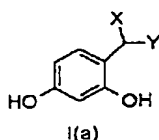
(8)



の化合物を形成し；そして (b) WがHの場合、形成された式 (7) の化合物を水素化して、式 I (a) の化合物を形成するか；又は (c) Wが保護基の場合、形成された式 (7) の化合物を水素化し、そして保護基を除去して、式 I (a) の化合物を形成する；ことを含む、前記方法。

【請求項22】 式 I (a)：

【化25】



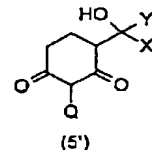
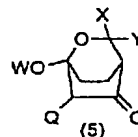
〔式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって (C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは (C₅~C₈) シクロアルケニル環を形成するが、但し (C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは (C₅~C₈) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき (C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニル、(C₄~C₈) シクロアルキル環又は (C₅~C₈) シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆) アルキル；アリール；(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉) ヘテロアリール；アリール (C₁~C₆) アルキル；=O；=CHO (C₁~C₆) アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆) アルコキシ；アリール (C₁~C₆) アルコキシ；(C₁~C₆) アシル；(C₁~C₆) アルキルアミノ；アリール (C₁~C₆) アルキルアミノ；アミノ (C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆) アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆) アルケニル；(C₂~C₆) アルキニル；ヒドロキシ (C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アシルオキシ (C₁~C₆) アルキル；ニトロ；シアノ (C₁~C₆) アルキル；ハロ (C₁~C₆) アルキル；ニトロ (C₁~C₆) アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル (C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アシルアミノ；(C₁~C₆) アシルアミノ (C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アシルアミノ；アミノ (C₁~C₆) アシル；アミノ (C₁~C₆) アシル (C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルキルアミノ (C₁~C₆) アシル；(C₁~C₆) アルキル) ₂アミノ (C₁~C₆) アシル；-CO₂R²；-(C₁~C₆) アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~

14

C₆) アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON= (C₁~C₆) アルキル；R²ON=CR² (C₁~C₆) アルキル；-NR²(OR²)；-(C₁~C₆) アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；-(C₁~C₆) アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリール (C₁~C₆) アルキルから独立に選択され；F³C(O)O-；このときR³は、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリール (C₁~C₆) アルキルであり；R³C(O)O- (C₁~C₆) アルキル；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)2-；R⁴R⁵NS(O)2 (C₁~C₆) アルキル；R⁴S(O)2R⁵N-；R⁴S(O)2R⁵N (C₁~C₆) アルキル；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は (C₁~C₆) アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)N(R⁴)₂；-(C₁~C₆) アルキル-C(=NR⁶)N(R⁴)₂；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール (C₁~C₆) アルキル；-NH (C₁~C₆) アルキル；アリール (C₁~C₆) アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。〕の化合物を製造する方法であって：

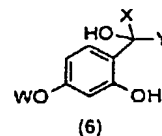
(a) 式 (5) 又は (5')：

【化26】



〔式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を塩基と反応させて、式 (6)：

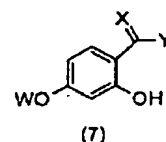
【化27】



の化合物を形成し；

(b) 形成された式 (6) の化合物を、塩基と反応させて、式 (7)：

【化28】



の化合物を形成し；そして

(c) WがHの場合、形成された式 (7) の化合物を水素化して、式 I (a) の化合物を形成するか；又は

(d) Wが保護基の場合、形成された式 (7) の化合物を

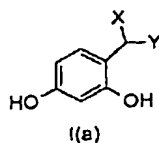
(9)

15

水素化し、そして保護基を除去して、式I (a) の化合物を形成する；ことを含む、前記方法。

【請求項23】 式I (a) ；

【化29】



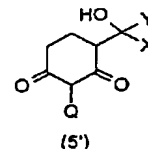
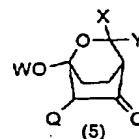
〔式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって (C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは (C₅~C₈) シクロアルケニル環を形成するが、但し (C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは (C₅~C₈) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき (C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニル、(C₄~C₈) シクロアルキル環又は (C₅~C₈) シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆) アルキル；アリール；(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉) ヘテロアリール；アリール (C₁~C₆) アルキル-；=O；=CHO (C₁~C₆) アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆) アルコキシ；アリール (C₁~C₆) アルコキシ-；(C₁~C₆) アシル；(C₁~C₆) アルキルアミノ-；アリール (C₁~C₆) アルキルアミノ-；アミノ (C₁~C₆) アルキル-；(C₁~C₆) アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆) アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆) アルケニル；(C₂~C₆) アルキニル；ヒドロキシ (C₁~C₆) アルキル-；(C₁~C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アルキル-；(C₁~C₆) アシルオキシ (C₁~C₆) アルキル-；ニトロ；シアノ (C₁~C₆) アルキル-；ハロ (C₁~C₆) アルキル-；ニトロ (C₁~C₆) アルキル-；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル (C₁~C₆) アルキル-；(C₁~C₆) アシルアミノ-；(C₁~C₆) アシルアミノ (C₁~C₆) アルキル-；(C₁~C₆) アルコキシ (C₁~C₆) アシルアミノ-；アミノ (C₁~C₆) アシル-；アミノ (C₁~C₆) アシル (C₁~C₆) アルキル-；(C₁~C₆) アルキルアミノ (C₁~C₆) アシル-；(C₁~C₆) アルキル) ₂アミノ (C₁~C₆) アシル-；-CO₂R²；-(C₁~C₆) アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~C₆) アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON=(C₁~C₆) アルキル-；R²ON=CR² (C₁~C₆) アルキル-；-NR² (OR²)；-(C₁~C₆) アルキル-NR² (OR²)；-C(O) (NR²OR²)；-(C₁~C₆) アルキル-C(O) (NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリール (C₁~C₆) アルキル-から独立に選択され；R³C(O)-；このときR³は、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリ

16

ール (C₁~C₆) アルキル-であり；R³C(O)- (C₁~C₆) アルキル-；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)₂；R⁴R⁵NS(O)₂ (C₁~C₆) アルキル-；R⁴S(O)₂R⁵N-；R⁴S(O)₂R⁵N (C₁~C₆) アルキル-；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は (C₁~C₆) アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶) (N(R⁴)₂)；-(C₁~C₆) アルキル-C(=NR⁶) (N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール (C₁~C₆) アルキル；-NH (C₁~C₆) アルキル；アリール (C₁~C₆) アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。〕の化合物を製造するための方法であって：

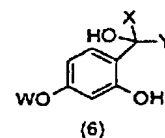
(a) 式 (5) 又は (5') ；

【化30】



〔式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を塩基と反応させて、式 (6) ；

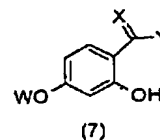
【化31】



30 の化合物を形成し；

(b) 形成された式 (6) の化合物を塩基と反応させて、式 (7) ；

【化32】

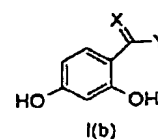


の化合物を形成し；そして

40 (c) WがHの場合、形成された式 (7) の化合物を水素化して、式I (a) の化合物を形成するか；又は

(d) Wが保護基の場合、形成された式 (7) の化合物から保護基を除去して、式I (b) ；

【化33】



50 の化合物を形成し、そして形成された式I (b) の化合物

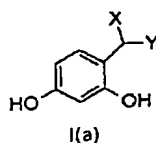
(10)

17

を水素化して、式I (a) の化合物を形成する；ことを含む、前記方法。

【請求項24】式I (a)：

【化34】



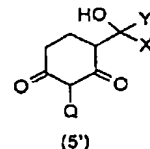
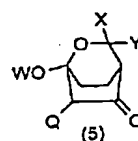
〔式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって(C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈) シクロアルケニル環を形成するが、但し(C₄~C₈) シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき(C₁~C₁₂) アルキル、(C₂~C₁₂) アルケニル、(C₂~C₁₂) アルキニル、(C₄~C₈) シクロアルキル環又は(C₅~C₈) シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆) アルキル；アリール；(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉) ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆) アルキル；=O；=CHO(C₁~C₆) アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆) アルコキシ；アリール(C₁~C₆) アルコキシ；(C₁~C₆) アシル；(C₁~C₆) アルキルアミノ；アリール(C₁~C₆) アルキルアミノ；アミノ(C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆) アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆) アルケニル；(C₂~C₆) アルキニル；ヒドロキシ(C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルコキシ(C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アシルオキシ(C₁~C₆) アルキル；ニトロ；シアノ(C₁~C₆) アルキル；ハロ(C₁~C₆) アルキル；ニトロ(C₁~C₆) アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル(C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アシルアミノ；(C₁~C₆) アシルアミノ(C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルコキシ(C₁~C₆) アシルアミノ；アミノ(C₁~C₆) アシル；アミノ(C₁~C₆) アシル(C₁~C₆) アルキル；(C₁~C₆) アルキルアミノ(C₁~C₆) アシル；(C₁~C₆) アルキル)₂アミノ(C₁~C₆) アシル；-CO₂R²；-(C₁~C₆) アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~C₆) アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON=(C₁~C₆) アルキル；R²ON=CR²(C₁~C₆) アルキル；-NR²(OR²)；-(C₁~C₆) アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；-(C₁~C₆) アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆) アルキルから独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、(C₁~C₆) アルキル、アリール、又はアリ

18

ール(C₁~C₆) アルキルであり；R³C(O)O-(C₁~C₆) アルキル；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)₂；R⁴R⁵NS(O)₂(C₁~C₆) アルキル；R⁴S(O)₂R⁵N-；R⁴S(O)₂R⁵N(C₁~C₆) アルキル；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は(C₁~C₆) アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；-(C₁~C₆) アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール(C₁~C₆) アルキル；-NH(C₁~C₆) アルキル；アリール(C₁~C₆) アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。〕の化合物を製造するための方法であって：

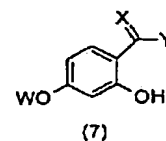
(a) 式(5)又は(5')：

【化35】



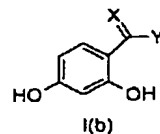
〔式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を塩基と反応させて、式(7)：

【化36】



30 の化合物を形成し；そして(b) WがHの場合、形成された式(7)の化合物を水素化して、式I(a)の化合物を形成するか；又は(c) Wが保護基の場合、形成された式(7)の化合物から保護基を除去して、式I(b)：

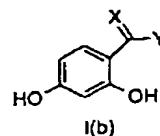
【化37】



40 の化合物を形成し、そして形成された式I(b)の化合物を水素化して、式I(a)の化合物を形成する；ことを含む、前記方法。

【請求項25】式I(b)：

【化38】



50 〔式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂) アルキ

(11)

19

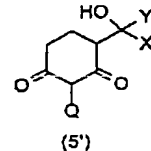
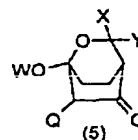
ル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって $(C_4 \sim C_8)$ シクロアルキル環若しくは $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環を形成するが、但し $(C_4 \sim C_8)$ シクロアルキル環若しくは $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルキニル、 $(C_4 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、所望により1～3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール； $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル； $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロアリール；アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $=O$ ； $=CHO$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アミノ；ヒドロキシ； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ；アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ； $(C_1 \sim C_6)$ アシル； $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ；アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ；アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ- $CO-NH-$ ； $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ- $CO-$ ； $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル； $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル；ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アシルオキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；ニトロ；シアノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；ニトロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アシルアミノ； $(C_1 \sim C_6)$ アシルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アシルアミノ；アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アシル；アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アシル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アシル； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $_2$ アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アシル； $-CO_2R^2$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- CO_2R^2 ； $-C(O)N(R^2)_2$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)N(R^2)_2$ ； $R^2ON=$ ； $R^2ON=$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $R^2ON=CR^2$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $-NR^2(OR^2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR^2(OR^2)$ ； $-C(O)(NR^2OR^2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)(NR^2OR^2)$ ； $-S(O)_mR^2$ ；このときそれぞれの R^2 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから独立に選択され； $R^3C(O)-$ ；このとき R^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり； $R^3C(O)-$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $R^4R^5N-C(O)-O-$ ； $R^4R^5NS(O)_2$ ； $R^4R^5NS(O)_2$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $R^4S(O)_2R^5N-$ ； $R^4S(O)_2R^5N$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；このとき m は、0、1又は2であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからそれぞれ独立に選択され； $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$ ； $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=NR^6)(N(R^4)_2)$ ；このとき R^6 は、 OR^2 又は R^2 を示し、このとき R^2 は、上に定義したとおりであり； $-OC(O)$ アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル； $-NH$ $(C_1 \sim C_6)$ アルキ

20

ル；アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NH-$ ；及びケタールからなる群から選択される。]の化合物を製造するための方法であって：

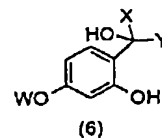
(a) 式 (5) 又は (5') :

【化3 9】



[式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。]の化合物を塩基と反応させて、式 (6) :

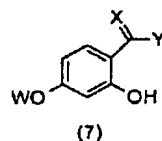
【化4 0】



20 の化合物を形成し；

(b) 形成された式 (6) の化合物を塩基と反応させて、WがHの場合、式I (b) の化合物を形成し、そしてWが保護基の場合、式 (7) :

【化4 1】

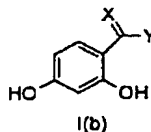


30 の化合物を形成し；そして

(c) Wが保護基の場合、形成された式 (7) の化合物から保護基を除去して、式I (b) の化合物を形成する；ことを含む、前記方法。

【請求項2 6】式I (b) :

【化4 2】



[式中、X及びYは、それぞれ水素、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって $(C_4 \sim C_8)$ シクロアルキル環若しくは $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環を形成するが、但し $(C_4 \sim C_8)$ シクロアルキル環若しくは $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_{12})$ アルキニル、 $(C_4 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環

(12)

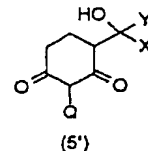
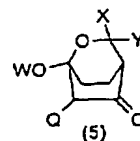
21

は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉)ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆)アルキル；=O；=CHO(C₁~C₆)アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆)アルコキシ；アリール(C₁~C₆)アルコキシ；(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキルアミノ；アリール(C₁~C₆)アルキルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆)アルケニル；(C₂~C₆)アルキニル；ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ；シアノ(C₁~C₆)アルキル；ハロ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ(C₁~C₆)アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルアミノ；(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アシルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アシル；アミノ(C₁~C₆)アシル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキル)2アミノ(C₁~C₆)アシル；-CO₂R²；-(C₁~C₆)アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON=(C₁~C₆)アルキル；R²ON=CR²(C₁~C₆)アルキル；-NR²(OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルから独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルであり；R³C(O)O-(C₁~C₆)アルキル；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)2-；R⁴R⁵NS(O)2(C₁~C₆)アルキル；R⁴S(O)2R⁵N-；R⁴S(O)2R⁵N(C₁~C₆)アルキル；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は(C₁~C₆)アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；-(C₁~C₆)アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール(C₁~C₆)アルキル；-NH(C₁~C₆)アルキル；アリール(C₁~C₆)アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。]の化合物を製造するための方法であって：

(a) 式(5)又は(5')：

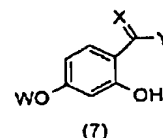
【化43】

22



【式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、WがHの場合、式I(b)の化合物を形成し、そしてWが保護基の場合、式(7)：

10 【化44】



の化合物を形成し；そして(b)Wが保護基の場合、形成された式(7)の化合物から保護基を除去して、式I(b)の化合物を形成する；ことを含む、前記方法。

【請求項27】 X及びYが、これらが結合している炭素原子といっしょになって、所望により置換されている(C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環を形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項28】 (C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環が、1~3個の独立に選択されたZ基で置換されている、請求項27に記載の方法。

【請求項29】 X及びYが、これらが結合している炭素原子といっしょになって、シクロヘキシル又はシクロヘキセニル環を形成する、請求項27に記載の方法。

【請求項30】 X及びYが、これらが結合している炭素原子といっしょになって、シクロペンチル又はシクロペンテニル環を形成する、請求項27に記載の方法。

【請求項31】 (C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環が、置換されていない、請求項27に記載の方法。

【請求項32】 (C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環が、一置換である、請求項27に記載の方法。

【請求項33】 (C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環が、二置換である、請求項27に記載の方法。

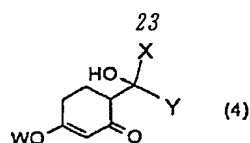
【請求項34】 シクロヘキシル又はシクロヘキセニル環が、3-又は4-位で一置換されている、請求項29に記載の方法。

【請求項35】 シクロペンチル又はシクロペンテニル環が、3-位で一置換されている、請求項30に記載の方法。

【請求項36】 式(4)：

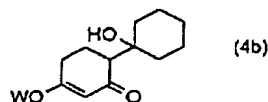
【化45】

(13)



〔式中、Wは、水素又は保護基であり；そして式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環を形成するが、但し

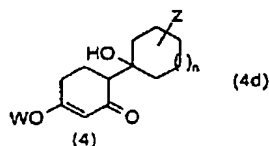
(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニル、(C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉)ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆)アルキル；=O；=CHO(C₁~C₆)アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆)アルコキシ；アリール(C₁~C₆)アルコキシ；(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキルアミノ；アリール(C₁~C₆)アルキルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆)アルケニル；(C₂~C₆)アルキニル；ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ；シアノ(C₁~C₆)アルキル；ハロ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ(C₁~C₆)アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルアミノ；(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アシルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アシル；アミノ(C₁~C₆)アシル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルキル*



〔式中、Wは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する、請求項37に記載の化合物。

【請求項39】 式(4d)：

【化48】

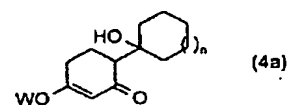


24

*アミノ(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキル)₂アミノ(C₁~C₆)アシル；-CO₂R²；-(C₁~C₆)アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON=(C₁~C₆)アルキル；R²ON=CR²(C₁~C₆)アルキル；-NR²(OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルから独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルであり；R³C(O)O-(C₁~C₆)アルキル；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)2-；R⁴R⁵NS(O)₂(C₁~C₆)アルキル；R⁴S(O)₂R⁵N-；R⁴S(O)₂R⁵N(C₁~C₆)アルキル；このときmは、0、1又は2であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は(C₁~C₆)アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；-(C₁~C₆)アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール(C₁~C₆)アルキル；-NH(C₁~C₆)アルキル；アリール(C₁~C₆)アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。〕の構造を有する化合物。

【請求項37】 式(4a)：

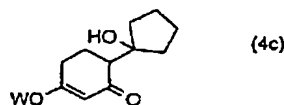
【化46】



30 【式中、Wは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。】の構造を有する、請求項36に記載の化合物。

【請求項38】 式(4b)又は(4c)：

【化47】



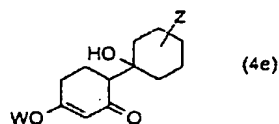
40 【式中、W及びZは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。】の構造を有する、請求項36に記載の化合物。

【請求項40】 式(4e)又は(4f)：

【化49】

(14)

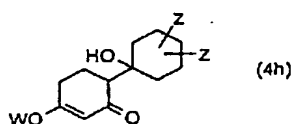
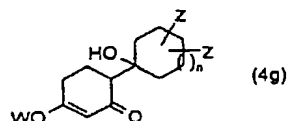
25



〔式中、W及びZは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】 式(4g)：

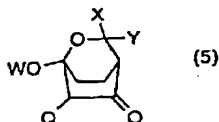
〔化50〕



〔式中、W及びZは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する、請求項41に記載の化合物。

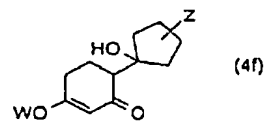
【請求項43】 式(5)：

〔化52〕



〔式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり；そして式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素と一しょになって(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環を形成するが、但し(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニル、(C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉)ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆)アルキル；=O；=CHO(C₁~C₆)アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆)アルコキシ；アリール(C₁~C₆)アルコキシ；(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキルアミノ；アリール(C₁~C₆)アルキルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆)アルケニル；(C₂~C₆)アルキニル；ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルオキシ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ；シアノ(C₁~C₆)アルキル；ハロ

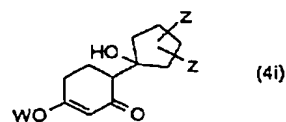
26



〔式中、W及びZは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。〕の構造を有する、請求項36に記載の化合物。

【請求項42】 式(4h)又は(4i)：

〔化51〕



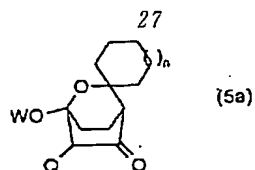
(C₁~C₆)アルキル；ニトロ(C₁~C₆)アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルアミノ；(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アシルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アシル-；アミノ(C₁~C₆)アシル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アシル-；(C₁~C₆)アルキル)₂アミノ(C₁~C₆)アシル-；-CO₂R²；-(C₁~C₆)アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)N(R²)₂；R²O₂N=；R²ON= (C₁~C₆)アルキル；R²ON=CR²(C₁~C₆)アルキル；-NR²(OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルから独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルであり；R³C(O)O-(C₁~C₆)アルキル；R⁴R⁵N-C(O)-O-；R⁴R⁵NS(O)₂-；R⁴R⁵NS(O)₂(C₁~C₆)アルキル-；R⁴S(O)₂R⁵N-；R⁴S(O)₂R⁵N(C₁~C₆)アルキル-；このときmは、0、1又は2であり、そしてI⁴及びR⁵は、水素又は(C₁~C₆)アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；-(C₁~C₆)アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール(C₁~C₆)アルキル；-NH(C₁~C₆)アルキル；アリール(C₁~C₆)アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。〕の構造を有する化合物。

【請求項44】 式(5a)：

〔化53〕

50

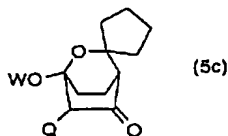
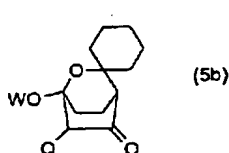
(15)



〔式中、Q及びWは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2、又は3である。〕の構造を有する、請求項43に記載の化合物。

【請求項45】 式(5b)又は(5c)：

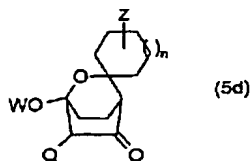
【化54】



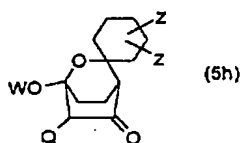
〔式中、Q及びWは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する、請求項44に記載の化合物。

【請求項46】 式(5d)：

【化55】



〔式中、Q、W及びZは、上に定義したとおりであり、n *



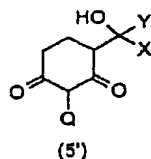
〔式中、Q、W及びZは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する、請求項48に記載の化合物。

【請求項50】 Qが、臭素、ヨウ素又は塩素である、請求項43に記載の化合物。

【請求項51】 Qが、臭素である、請求項43に記載の化合物。

【請求項52】 式(5')：

【化59】



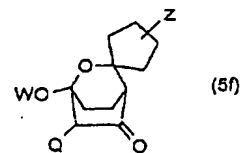
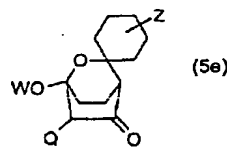
〔式中、Qは、ハロであり；そして式中、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~

28

*は、0、1、2、又は3である。〕の構造を有する、請求項43に記載の化合物。

【請求項47】 式(5e)又は(5f)：

【化56】



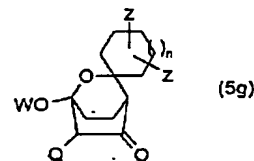
10

〔式中、Q、W及びZは、上に定義したとおりである。〕

の構造を有する、請求項46に記載の化合物。

【請求項48】 式(5g)：

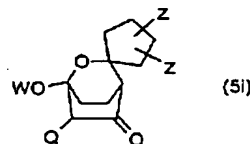
【化57】



〔式中、Q、W及びZは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2、又は3である。〕の構造を有する、請求項43に記載の化合物。

【請求項49】 式(5h)又は(5i)：

【化58】



(C₈)シクロアルケニル環を形成するが、但し(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；そして、このとき(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニル、(C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉)ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆)アルキル-；=O；=CHO(C₁~C₆)アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆)アルコキシ；アリール(C₁~C₆)アルコキシ-；(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキルアミノ-；アリール(C₁~C₆)アルキルアミノ-；アミノ(C₁~C₆)アルキル-；(C₁~C₆)アルコキシ-CO-NH-；(C₁~C₆)アルキルアミノ-CO-；(C₂~C₆)アルケニル；(C₂~C₆)アルキニル；ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル-；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル-；(C₁~C₆)アシルオ

40

50

(16)

29

キシ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ；シアノ(C₁~C₆)アルキル；ハロ(C₁~C₆)アルキル；ニトロ(C₁~C₆)アルキル；トリフルオロメチル；トリフルオロメチル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アシルアミノ；(C₁~C₆)アシルアミノ(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アシルアミノ；アミノ(C₁~C₆)アシル；アミノ(C₁~C₆)アシル(C₁~C₆)アルキル；(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アシル；(C₁~C₆)アルキル)₂アミノ(C₁~C₆)アシル；-CO₂R²；-(C₁~C₆)アルキル-CO₂R²；-C(O)N(R²)₂；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)N(R²)₂；R²ON=；R²ON=(C₁~C₆)アルキル；R²ON=CR²(C₁~C₆)アルキル；-NR²(OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-NR²(OR²)；-C(O)(NR²OR²)；-(C₁~C₆)アルキル-C(O)(NR²OR²)；-S(O)_mR²；このときそれぞれのR²は、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルから独立に選択され；R³C(O)O-；このときR³は、(C₁~C₆)アルキル、アリール、又はアリール(C₁~C₆)アルキルであり；R³C(O)O-(C₁~C₆)アルキル；R⁴R⁵N-C(O)O-；R⁴R⁵NS(O)₂-；R⁴R⁵NS(O)₂(C₁~C₆)アルキル；R⁴S(O)₂R⁵N-；R⁴S(O)₂R⁵N(C₁~C₆)アルキル；このときmは、0、1又は2であり、そしてl⁴及びR⁵は、水素又は(C₁~C₆)アルキルからそれぞれ独立に選択され；-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；-(C₁~C₆)アルキル-C(=NR⁶)(N(R⁴)₂)；このときR⁶は、OR²又はR²を示し、このときR²は、上に定義したとおりであり；-OC(O)アリール(C₁~C₆)アルキル；-NH(C₁~C₆)アルキル；アリール(C₁~C₆)アルキル-NH-；及びケタールからなる群から選択される。]の構造を有する化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、4-置換レゾルシノール誘導体を製造するための、改良された方法に関する。

【0002】

【従来の技術】レゾルシノール誘導体は、各種の目的に有用であることが知られている。例えば、化粧品分野では、レゾルシノール誘導体は、皮膚淡色化剤として使用されてきている。皮膚淡色化剤としてのレゾルシノールの使用は、1999年3月31日に公開された欧州特許出願公開EP904, 774、1995年11月21日に発行された米国特許第5, 468, 472号、1995年3月21日に発行された米国特許第5, 399, 785号、1994年11月9日に公開された欧州特許出願公開EP623, 339、1993年1月14日に公開された日本特許出願公開特開平5-4905号、1989年11月15日に公開された欧州特許出願公開EP341, 664に記載されている。

【0003】レゾルシノール誘導体は、更にフケ抑制剤として(1992年6月17日に公開された日本特許出願公開

30

特開平4-169511号)；抗座瘡剤として(1992年6月17日に公開された日本特許出願公開特開平4-169511号)；抗微生物化合物の薬効増化剤として(1984年10月2日に発行された米国特許第4, 474, 748号)；食品の褐色化防止剤として(1994年4月19日に発行された米国特許第5, 304, 679号)；そして写真画像用染料の製造(1973年9月4日に発行された米国特許第3, 756, 818号)に使用されてきている。

【0004】

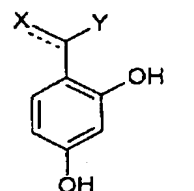
【発明が解決しようとする課題】本発明は、4-置換レゾルシノール誘導体を製造するための、改良された方法を提供する。本発明は、更にこのようなレゾルシノール誘導体を製造するために有用な中間体化合物、並びに中間体化合物を製造するための方法を提供する。本発明の改良された方法は、レゾルシノール誘導体を大量に製造する、標準的な方法より容易に使用される。更に、本発明の改良された方法は、標準的な方法より高い最終産物の収率が得られる。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、式I：

【0006】

【化60】



のレゾルシノール誘導体又はその医薬として許容できる塩を製造する方法を提供し、式中、点線は、その場所の所望による二重結合を示し、そしてこのとき、X及びYは、それぞれ水素、(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニルから独立に選択されるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環を形成するが、但し(C₄~C₈)シクロアルキル環若しくは(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし；この(C₁~C₁₂)アルキル、(C₂~C₁₂)アルケニル、(C₂~C₁₂)アルキニル、(C₄~C₈)シクロアルキル環又は(C₅~C₈)シクロアルケニル環は、所望により1~3個の独立に選択されるZ基で置換されており、このときZは、置換された特定のレゾルシノール誘導体の製造に使用することができる本発明の方法において、置換されることが可能ないかなる置換基でもある。

【0007】好ましい態様において、Zは、シアノ；ハロ；(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₂~C₉)ヘテロシクロアルキル；(C₂~C₉)ヘテロアリール；アリール(C₁~C₆)アルキル；=O；=CHO(C₁~C₆)アルキル；アミノ；ヒドロキシ；(C₁~C₆)アルコキシ；アリ

(17)

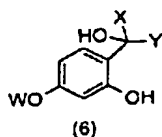
31

ール ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ-; ($C_1 \sim C_6$) アシル; ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ-; アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ-; アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ- $CO-NH-$; ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ- $CO-$; ($C_2 \sim C_6$) アルケニル; ($C_2 \sim C_6$) アルキニル; ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ($C_1 \sim C_6$) アシルオキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ニトロ; シアノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ニトロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; トリフルオロメチル; トリフルオロメチル ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ-; ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アシルアミノ-; アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル-; アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル-; ($C_1 \sim C_6$) アルキル) $_2$ アミノ ($C_1 \sim C_6$) アシル-; $-CO_2R^2$; $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- CO_2R^2 ; $-C(O)N(R^2)_2$; $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)N(R^2)_2$; $R^2ON=$; $R^2ON=$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; $R^2ON=CR^2$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-; $-NR^2(OR^2)$; $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $NR^2(OR^2)$; $-C(O)(NR^2OR^2)$; $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(O)(NR^2OR^2)$; $-S(O)_mR^2$; このときそれぞれの R^2 は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-から独立に選択され; $R^3C(O)O-$; このとき R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-であり; $R^3C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル-; $R^4R^5N-C(O)-O-$; $R^4R^5NS(O)_2-$; $R^4R^5NS(O)_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル-; $R^4S(O)_2R^5N-$; $R^4S(O)_2R^5N(C_1 \sim C_6)$ アルキル-; このとき m は、0、1又は2であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルからそれぞれ独立に選択され; $-C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル- $C(=NR^6)(N(R^4)_2)$; このとき R^6 は、 OR^2 又は R^2 を示し、このとき R^2 は、上に定義したとおりであり; $-OC(O)$ アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル; $-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル; アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル- $NH-$; 及びケタールからなる群から選択される。

【0008】本発明は、更に本発明の方法及びこれらを製造する方法に有用な、各種の中間体化合物を提供する。特定的には、本発明は、式 (6) :

【0009】

【化61】



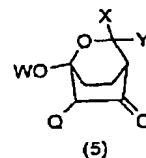
【式中、Wは、水素又は保護基であり; 式中、X及びYは、それぞれ水素、($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{12}$) アルキニルから独立に選択さ

32

れるか、又はX及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環を形成するが、但し ($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環若しくは ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、芳香族ではないことを条件とし; そしてこのとき ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、($C_2 \sim C_{12}$) アルケニル、($C_2 \sim C_{12}$) アルキニル、($C_4 \sim C_8$) シクロアルキル環又は ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル環は、所望により更に1~3個の独立に選択されたZ基で置換されており、このときZは、上に定義したとおりである。] の化合物を製造する方法に関し、式 (5) :

【0010】

【化62】

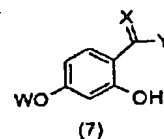


【式中、Qは、ハロである。】の化合物を塩基と反応させて、式 (6) の化合物を形成することを含む。好ましい態様において、Qは、臭素、ヨウ素又は塩素であり; 更に好ましくはQは、臭素又はヨウ素であり; そして最も好ましくはQは、臭素である。

【0011】本発明は、更に式 (7) :

【0012】

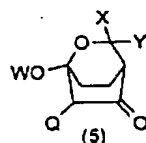
【化63】



【式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を製造するための方法を提供し、式 (5) :

【0013】

【化64】



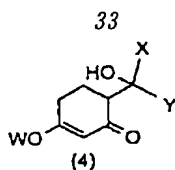
【式中、Qは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、式 (7) の化合物を形成することを含む。

【0014】好ましい態様において、式 (5) の化合物は、式 (4) :

【0015】

【化65】

(18)

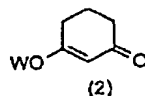


〔式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。〕
 の化合物を、ハロゲンが式 (5) の化合物のQに対応する
 ハロゲン化剤と反応させることによって製造される。好
 ましい態様において、Qは、臭素であり、そして式 (5)
 の化合物は、式 (4) の化合物を、例えばN-プロモスク
 シンイミドのような臭素化剤と反応させることによって
 製造される。

【0016】更に好ましい態様において、式 (4) の化
 合物は、式 (2) :

【0017】

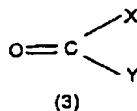
【化66】



の化合物を、式 (3) :

【0018】

【化67】

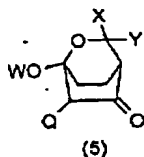


〔式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。〕
 の化合物と塩基の存在中で反応させて、式 (4) の化合
 物を形成することによって製造される。

【0019】本発明は、更に式 (5) :

【0020】

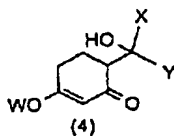
【化68】



〔式中、Q、W、X及びYは、上に定義したとおりであ
 る。〕の化合物を製造する方法を提供し、式 (4) :

【0021】

【化69】



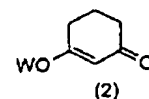
の化合物を、先に記載したようにハロゲン化剤と反応さ
 せて、式 (5) の化合物を形成することを含む。

【0022】好ましい態様において、式 (4) の化合物
 は、式 (2) :

34

【0023】

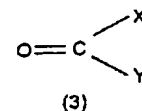
【化70】



の化合物を、式 (3) :

【0024】

【化71】

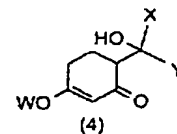


〔式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。〕
 の化合物と塩基の存在中で反応させて、式 (4) の化合
 物を形成することによって製造される。

【0025】本発明は、更に式 (4) :

【0026】

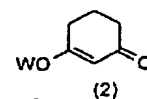
【化72】



〔式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。〕
 の化合物を製造するための方法を提供し、式 (2) :

【0027】

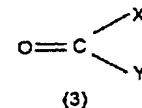
【化73】



の化合物を、式 (3) :

【0028】

【化74】

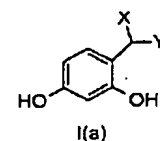


の化合物と塩基の存在中で反応させて、式 (4) の化合
 物を形成することを含む。

【0029】本発明は、更に式I (a) :

【0030】

【化75】



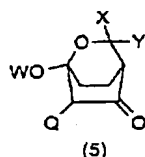
〔式中、X及びYは、上に定義したとおりである。〕の化
 合物を製造するための方法を提供し :

(a) 式 (5) :

(19)

【0031】

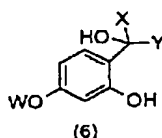
【化76】



〔式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を塩基と反応させて、式(6)：

【0032】

【化77】



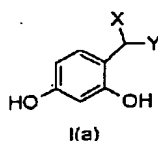
の化合物を形成し；そして(b) WがHの場合、形成された式(6)の化合物を還元して、式I(a)の化合物を形成するか；又は(c) Wが保護基の場合、形成された式(6)の化合物を還元し、そして保護基を除去して、式I(a)の化合物を形成する；ことを含む。

【0033】好ましい態様において、式(6)の化合物は、ルイス酸の存在中のトリエチルシランとの反応によって、又は別の方法として標準的な条件下の水素化によって還元されて、式I(a)の化合物を形成する。

【0034】本発明は、更に式I(a)：

【0035】

【化78】

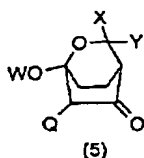


〔式中、X及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を製造するための方法を提供し：

(a) 式(5)：

【0036】

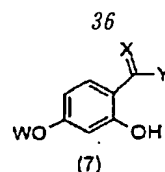
【化79】



〔式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を塩基と反応させて、式(7)：

【0037】

【化80】



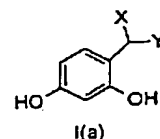
の化合物を形成し；そして(b) WがHの場合、形成された式(7)の化合物を水素化して、式I(a)の化合物を形成するか；又は(c) Wが保護基の場合、形成された式(7)の化合物を水素化し、そして保護基を除去して、

10 式I(a)の化合物を形成する；ことを含む。

【0038】本発明は、更に式I(a)：

【0039】

【化81】

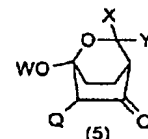


〔式中、X及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を製造するための方法を提供し：

(a) 式(5)：

【0040】

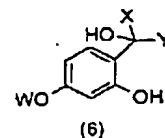
【化82】



30 〔式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。〕の化合物を塩基と反応させて、式(6)：

【0041】

【化83】

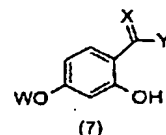


の化合物を形成し；

40 (b) 形成された式(6)の化合物を塩基と反応させて、式(7)：

【0042】

【化84】



の化合物を形成し；そして

50 (c) WがHの場合、形成された式(7)の化合物を水素化

(20)

37

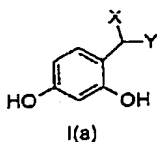
して、式I (a) の化合物を形成するか；又は

(d) Wが保護基の場合、形成された式 (7) の化合物を水素化し、そして保護基を除去して、式I (a) の化合物を形成する；ことを含む。

【0043】本発明は、更に式I (a)：

【0044】

【化85】

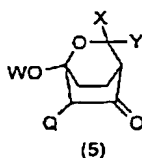


【式中、X及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を製造するための方法を提供し：

(a) 式 (5)：

【0045】

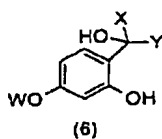
【化86】



【式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、式 (6)：

【0046】

【化87】

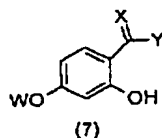


の化合物を形成し；

(b) 形成された式 (6) の化合物を塩基と反応させて、式 (7)：

【0047】

【化88】



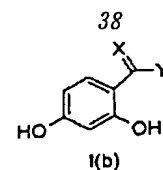
の化合物を形成し；そして

(c) WがHの場合、形成された式 (7) の化合物を水素化して、式I (a) の化合物を形成するか；又は

(d) Wが保護基の場合、形成された化合物 (7) から保護基を除去して、式I (b)：

【0048】

【化89】

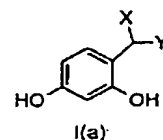


の化合物を形成し、そして形成された式I (b) の化合物を水素化して、式I (a) の化合物を形成する；ことを含む。

【0049】本発明は、更に式I (a)：

10 【0050】

【化90】

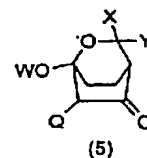


【式中、X及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を製造するための方法を提供し：

(a) 式 (5)：

20 【0051】

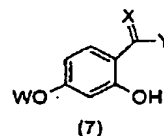
【化91】



【式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、式 (7)：

30 【0052】

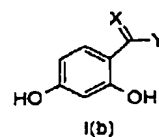
【化92】



の化合物を形成し；そして (b) WがHの場合、形成された式 (7) の化合物を水素化して、式I (a) の化合物を形成するか；又は (c) Wが保護基の場合、形成された化合物 (7) から保護基を除去して、式I (b)：

40 【0053】

【化93】



の化合物を形成し、そして形成された式I (b) の化合物を水素化して、式I (a) の化合物を形成する；ことを含む。

50

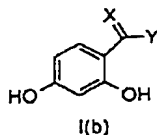
(21)

39

【0054】本発明は、更に式I (b) :

【0055】

【化94】

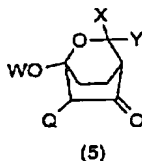


【式中、X及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を製造する方法を含み：

(a) 式 (5) :

【0056】

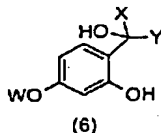
【化95】



【式中、Qは、ハロであり、Wは、水素又は保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、式 (6) :

【0057】

【化96】

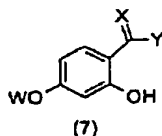


の化合物を形成し；

(b) 形成された式 (6) の化合物を塩基と反応させて、WがHの場合、式I (b) の化合物を形成し、そしてWが保護基の場合、式 (7) :

【0058】

【化97】



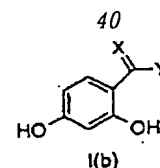
の化合物を形成し；そして

(c) Wが保護基の場合、形成された式 (7) の化合物から保護基を除去して、式I (b) の化合物を形成する；ことを含む。

【0059】本発明は、更に式I (b) :

【0060】

【化98】

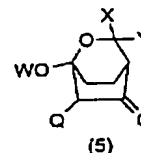


【式中、X及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を製造するための方法を提供し：

(a) 式 (5) :

【0061】

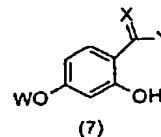
10 【化99】



【式中、Qは、ハロであり、Wは、水素または保護基であり、そしてX及びYは、上に定義したとおりである。】の化合物を塩基と反応させて、WがHの場合、式I (b) の化合物を形成し、そしてWが保護基の場合、式 (7) :

【0062】

【化100】



を形成し；そして (b) Wが保護基の場合、形成された式 (7) の化合物から保護基を除去して、式I (b) の化合物を形成する；ことを含む。

30 【0063】以下のスキームIの記載において説明されるように、WがHの場合、式 (5) の化合物は、式 (5') の化合物と、以下に示すように：

【0064】

【化101】



40 平衡して存在することができる。WがHの場合、式 (5') の化合物は、式 (4) の化合物から直接形成することができる。WがHである場合の本明細書中に記載された全ての方法において、特許請求物 (5) の化合物が使用される場合、特許請求物 (5') の化合物は、例えば式 (6) 又は (7) の化合物を製造するために引用したと同じ反応条件下で、その代わりに使用することができる。本発明は、更にWがHである式 (4) の化合物を、ハロゲン化剤で処理して、式 (5') の化合物を形成することによって、式 (5') の化合物を製造するための方法を提供する。

50

(22)

41

【0065】上に記載したような本発明の各種の方法は、以下に示すようにスキーム1 (scheme 1) に組み込まれている。好ましい非限定的な態様において、X及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって、 $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環を形成し、以下の構造：

【0066】

【化102】



を有し、式中、nは、0、1、2又は3であり、このような $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、所望により置換されており、そして式中点線は、この位置の所望による二重結合を示す。非限定的な態様において、 $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、1～3個の独立に選択された、上に定義したZ基によって置換されている。

【0067】好ましい態様において、X及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって、シクロヘキシル又はシクロヘキセニル環、そして最も好ましくはシクロヘキシル環を形成する。

【0068】更に好ましい態様において、X及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって、シクロペンチル又はシクロペンテニル環、そして最も好ましくはシクロペンチル環を形成する。

【0069】更に好ましい態様において、 $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、置換されていない。更に好ましい態様において、 $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、一置換である。更に好ましくは、X及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって、一置換シクロヘキシル又は一置換シクロペンチル環を形成する。

【0070】更に好ましい態様において、 $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルキル環又は $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル環は、二置換である。更に好ましくは、X及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって、二置換シクロヘキシル又は二置換シクロペンチル環を形成する。

【0071】X及びYが、これらが結合している炭素といっしょになって、シクロヘキシル又はシクロヘキセニル環を形成する場合、環は好ましくは3-又は4-位で、そして更に好ましくは4-位で置換されている。

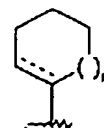
【0072】X及びYが、これらが結合している炭素といっしょになって、シクロペンチル又はシクロペンテニル環を形成する場合、環は、好ましくは3-位で置換されている。

【0073】更に好ましい態様において、X及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって、式：

【0074】

42

【化103】



を形成し、これは1～3個の独立に選択された、先に記載したZ基で置換されており；式中、nは、0、1又は2である。

【0075】更に好ましい態様において、nは、0又は1である。更に好ましい態様において、nは、0であり；そして点線は、この位置の二重結合を示す。

【0076】更に好ましい態様において、nは、1である。更に好ましい態様において、X及びYとこれらが結合している炭素といっしょになることによって形成された環は、OH、=O、=NOH、CH₂OH又は式：

【0077】

【化104】



又はこれらの組み合わせで置換されている。

【0078】更に好ましい態様において、nは、0であり；X及びYとこれらが結合している炭素といっしょになることによって形成された環は、=NOHによって置換されており；そして点線は、この位置の二重結合を示す。

【0079】更に好ましい態様において、nは、1であり；そしてX及びYとこれらが結合している炭素といっしょになることによって形成された環は、OH、=O、=NOH、CH₂OH又は式：

【0080】

30 【化105】

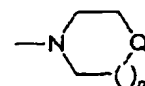


又はこれらの組み合わせで置換されている。

【0081】Zが、 $(C_2 \sim C_9)$ ヘテロシクロアルキル置換基の場合、これは好ましくは式：

【0082】

【化106】



【式中、mは、0、1又は2であり、そしてQは、CH₂、N、R²、O、S、SO、又はSO₂である。】の基である。

【0083】更に好ましい態様において、X及びYは、これらが結合している炭素といっしょになって、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル又はシクロペンテニル環を形成し、これらは、OH、¹³C (O) O-、R³C (O) O-、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、R²ON=、R²ON= $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-、-NR (OR²)、R⁴S (O) ₂R⁵N-、及びR⁴S (O) ₂R⁵N $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-からなる群から選択されるZで一

50

(23)

43

置換されており；このとき R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上に定義したとおりである。

【0084】更に好ましい態様において、 X 及び Y は、これらが結合している炭素といっしょになって、シクロヘキシル又はシクロペンチル環を形成し、これらは、 OH 、 $R^3C(O)O-$ 、 $R^3C(O)O-(C_1\sim C_6)$ アルキル-、 $R^2ON=$ 、 $R^2ON=(C_1\sim C_6)$ アルキル-、 $R^2ON=CR^2(C_1\sim C_6)$ アルキル-、 $-NR^2(OR^2)$ 、 $R^4S(O)_2R^5N-$ 、及び $R^4S(O)_2R^5N(C_1\sim C_6)$ アルキル-からなる群から選択される Z で置換されており；このとき R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上に定義したとおりである。

【0085】更に好ましい態様において、 Z は、 OH である。更に好ましい態様において、 Z は、 $F^3C(O)O-$ である。更に好ましい態様において、 Z は、 $F^3C(O)O-(C_1\sim C_6)$ アルキル-である。

【0086】更に好ましい態様において、 Z は、 $I^2ON=$ 、 $R^2ON=(C_1\sim C_6)$ アルキル-、又は $R^2ON=CR^2(C_1\sim C_6)$ アルキル-である。更に好ましい態様において、 Z は、 $R^2ON=$ である。

【0087】更に好ましい態様において、 Z は、 $-NR^2(OR^2)$ である。更に好ましい態様において、 Z は、 $I^4S(O)_2R^5N-$ である。更に好ましい態様において、 Z は、 $R^4S(O)_2R^5N(C_1\sim C_6)$ アルキル-である。

【0088】非限定的な態様において、本発明の方法は、以下からなる群から選択される化合物及びその医薬として許容できる塩を製造するために使用することができる：4-シクロヘキシルレゾルシノール；4-シクロペンチルレゾルシノール；4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノール；4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノン；4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノンオキシム；0-メチル-4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノンオキシム；0-ベンジル-4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノンオキシム；3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オン；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノン；3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オンオキシム；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノンオキシム；(±)-4-[3-(1-ピペラジニル)シクロヘキシル]-1,3-ベンゼンジオール；(±)-N-[3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]メタンスルホンアミド；(±)-4-[3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-1,3-ベンゼンジオール；(±)-4-[3-(ヒドロキシアミノ)シクロヘキシル]-1,3-ベンゼンジオール。

【0089】 $cis/trans$ -4-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-1,3-ベンゼンジオール； $cis/trans$ -4-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1,3-ベンゼンジオール；(±)-0-メチル-3

44

- (2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノンオキシム；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサノール；(±)-0-ベンジル-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノンオキシム；3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-2-シクロペンテノンオキシム；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロペンタノン；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロペンタノンオキシム。

【0090】4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-3-シクロヘキセン-1-オン； $cis/trans$ -N-[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アセトアミド； cis -N-[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]-1-プタンスルホンアミド； $trans$ -N-[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]メタンスルホンアミド； cis -N-[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]メタンスルホンアミド；4-[4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]-1,3-ベンゼンジオール； $cis/trans$ -メチル[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]酢酸塩； $trans$ -メチル[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]酢酸塩； cis -メチル[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]酢酸塩； $trans$ -[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]酢酸； cis -[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]酢酸； $cis/trans$ -[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]酢酸； $cis/trans$ -[4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アセトニトリル； $cis/trans$ -4-[4-(2-アミノエチル)シクロヘキシル]-1,3-ベンゼンジオール。

【0091】(±)-4-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-1,3-ベンゼンジオール；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノール；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-ヒドロキシシクロヘキサノール；(±)-3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルシクロヘキサノール；(±)-4-[3-(ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)-1,3-ベンゼンジオール]；(±)-N-[3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル]アセトアミド。

【0092】 $trans$ -4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル 4-(ジメチルアミノ)安息香酸塩； $cis/trans$ -4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサノール； $trans$ -4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル エチルカルバミン酸塩； $trans$ -4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシルカルバミン酸塩； $trans$ -4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキシル 4-1

(24)

45

ert-ブチル安息香酸塩; trans-4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル 4-フルオロ安息香酸塩; trans-4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル 4-トリフルオロメチル安息香酸塩; trans-4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル 4-メトキシ安息香酸塩; trans-4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル 4-メチル安息香酸塩; trans-4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル 4-クロロ安息香酸塩; trans-4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル 3, 4-ジメチル安息香酸塩; trans-4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル 3, 4-ジクロロ安息香酸塩; trans-4- [4- (フェニルスルファニル) シクロヘキシル] -1, 3-ベンゼンジオール; trans-4- [4- (フェニルスルホニル) シクロヘキシル] -1, 3-ベンゼンジオール; [4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキシル] メチル プロピオン酸塩; エチル4- (2, 4-ジヒドロキシフェニル) -1-ヒドロキシシクロヘキサカルボン酸塩; cis/trans-4- [4- (ヒドロキシアミノ) シクロヘキシル] -1, 3-ベンゼンジオール; trans-4- [4- (メトキシアミノ) シクロヘキシル] -1, 3-ベンゼンジオール。

【0093】本明細書中で使用される“レゾルシノール誘導体”の用語は、上に定義したように、4-位で一置換されたレゾルシノール環を含む化合物を指し、そして式Iの構造によって示される。

【0094】本明細書中で使用される“アルキル”の用語は、他に明示しない限り、直鎖、分枝鎖又は環状部分、又はこれらの組み合わせを有する飽和の一価の炭化水素ラジカルを含み、これらは更に置換されていても又は

【0095】本明細書中で使用される“アリール”の用語は、ハロゲン、OH、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、アミノ、(C₁~C₆) アルキルアミノ、ジ- (C₁~C₆) アルキル) アミノ、ニトロ、シアノ及びトリフルオロメチルから独立に選択される一つ又はそれ以上の置換基、好ましくは0~2個の置換基で所望により置換されたフェニル又はナフチルを指す。アリール基上のいかなる置換基又は官能基は、本明細書中に示したように、アリール基上のいかなる場所でも置換されることができる。

【0096】本明細書中で使用される“一つ又はそれ以上の置換基”の用語は、一つから利用可能な結合部位の数に基づいた最大の可能な置換基の数までに等しい置換基の数を指す。

【0097】本明細書中で使用される“ハロ”は、ハロゲンを指し、そして他に明示されない限り、塩素、フッ

46

素、臭素及びヨウ素を含む。本明細書中で使用される“アシル”の用語は、他に明示されない限り、一般式RC(=O)のラジカルを含み、このときRは、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、又はアリールアルキルオキシであり、そして“アルキル”及び“アリール”の用語は、上に定義したとおりである。

【0098】本明細書中で使用される“アシルオキシ”の用語は、O-アシル基 (“アシル” は上に定義した) を含む。(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキルは、本明細書中で使用された場合、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、チオピラニル、アジリジニル、オキシラニル、メチレンジオキシニル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、1, 3-オキサゾリジン-3-イル、イソチアゾリジニル、1, 3-チアゾリジン-3-イル、1, 2-ピラゾリジン-2-イル、1, 3-ピラゾリジン-1-イル、ピペリジニル、チオモルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル、テトラヒドロチアジニル、モルホリニル、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル、1, 3-テトラヒドロチアジン-1-イル、テトラヒドロアゼピニル、ピペラジニル、クロマニル等を指す。当業者は、(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル環の結合が、可能な場合炭素原子經由又は窒素異種原子經由でできることを了解するであろう。

【0099】(C₂~C₉) ヘテロアリールは、本明細書中で使用された場合、フリル、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピラゾロ [3, 4-
b] ピリジニル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6, 7-ジヒドロ-5H- [1] ピリジニル、ベンゾ

[b] チオフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾオキサジニル等を指す。当業者は、(C₂~C₉) ヘテロシクロアルキル環の結合が、可能な場合炭素原子經由又は窒素異種原子經由でできることを了解するであろう。

【0100】式Iの化合物は、キラル中心を含んでいてもよく、そして従って、異なった鏡像異性体及びジアス

(25)

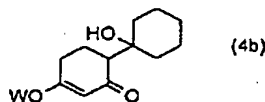
47

テレオ異性体の形で存在してもよい。本発明は、式Iの化合物の全ての光学異性体、立体異性体及び互変異性体、並びにこれらの混合物の製造に関する。

【0101】上に定義したような式Iは、更に、一つ又はそれ以上の水素、炭素又は他の原子がその同位体で置き換えられているという事実以外は、記載されたものと同一である化合物を含む。このような化合物は、代謝の薬物動力的研究及び結合アッセイにおける研究及び診断の手段として有用であることができる。

【0102】本発明は、更に先に記載した式Iのいずれもの化合物の、医薬として許容できる酸付加塩及び塩基付加塩の製造に関する。先に記載した本発明の塩基化合物の医薬として許容できる酸付加塩を製造するために使用される酸は、非毒性酸付加塩、即ち、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモアート（即ち、1,1-メチレンビス（2-ヒドロキシ-3-ナフトアート））塩のような、薬理学的に許容できるアニオンを含む塩を形成する酸である。

【0103】本発明は、更に広範囲のレゾルシノール誘*

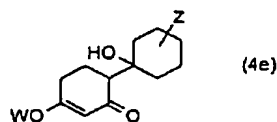
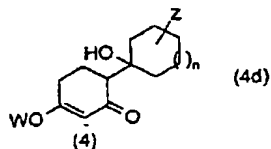


【式中、Wは、上に定義したとおりである。】の構造を有する。

【0109】更に好ましい態様において、式(4)の中間体化合物は、式(4d)：

【0110】

【化110】

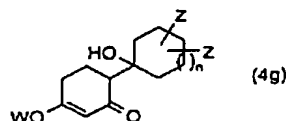


【式中、W及びZは、上に定義したとおりである。】の構造を有する。

【0113】更に好ましい態様において、式(4)の中間体化合物は、式(4g)：

【0114】

【化112】



【式中、W及びZは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。】の構造を有する。

【0115】更に好ましい態様において、式(4)の中

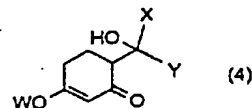
48

* 導体の製造に有用な、各種の中間体化合物を提供する。

本発明は、式(4)：

【0104】

【化107】

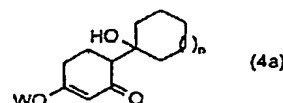


【式中、W、X及びYは、上に定義したとおりである。】の中間体化合物を提供する。

【0105】好ましい態様において、式(4)の中間体化合物は、式(4a)：

【0106】

【化108】

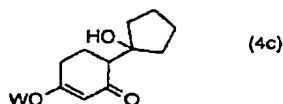


【式中、Wは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。】の構造を有する。

【0107】更に好ましい態様において、式(4)の中間体化合物は、式(4b)又は(4c)：

【0108】

【化109】

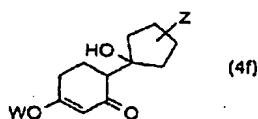


【式中、W及びZは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。】の構造を有する。

【0111】更に好ましい態様において、式(4)の中間体化合物は、式(4e)又は(4f)：

【0112】

【化111】

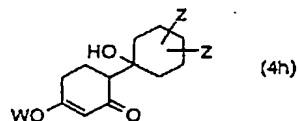


(26)

49

間体化合物は、式 (4h) 又は (4i) :

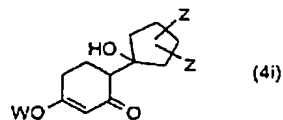
【0116】



* 【化113】

*

50

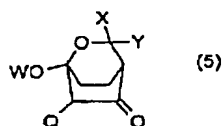


〔式中、W及びそれぞれのZは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する。

【0117】本発明は、更に式 (5) :

【0118】

【化114】

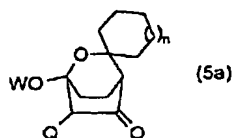


〔式中、Q、W、X及びYは、上に定義したとおりである。〕の中間体化合物を提供する。

【0119】好ましい態様において、式 (5) の中間体化合物は、式 (5a) :

【0120】

【化115】

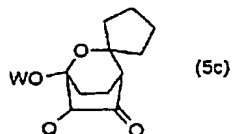
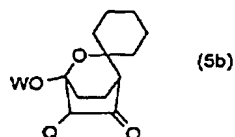


〔式中、Q及びWは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。〕の構造を有する。

【0121】更に好ましい態様において、式 (5) の中間体化合物は、式 (5b) 又は (5c) :

【0122】

【化116】

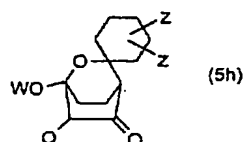


〔式中、Q及びWは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する。

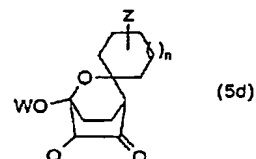
【0123】更に好ましい態様において、式 (5) の中間体化合物は、式 (5d) :

【0124】

【化117】



10



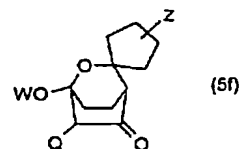
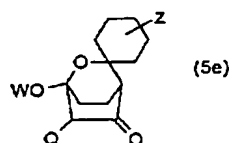
〔式中、Q、W及びZは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。〕の構造を有する。

【0125】更に好ましい態様において、式 (5) の中間体化合物は、式 (5e) 又は (5f) :

【0126】

【化118】

20



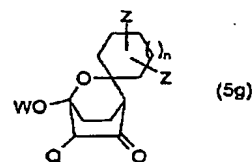
〔式中、Q、W及びZは、上に定義したとおりである。〕の構造を有する。

【0127】更に好ましい態様において、式 (5) の中間体化合物は、式 (5g) :

【0128】

【化119】

30



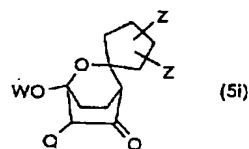
〔式中、Q、W及びZは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。〕の構造を有する。

【0129】更に好ましい態様において、式 (5) の中間体化合物は、式 (5h) 又は (5i) :

【0130】

【化120】

40



(27)

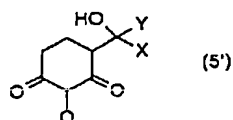
51

【式中、Q、W及びそれぞれのZは、上に定義したとおりである。】の構造を有する。

【0131】本発明は、更に式(5'):

【0132】

【化121】

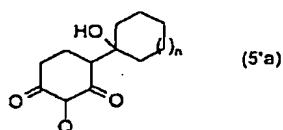


【式中、Q、X及びYは、上に定義したとおりである。】の中間体化合物を提供する。

【0133】好ましい態様において、式(5')の中間体化合物は、式(5'a):

【0134】

【化122】

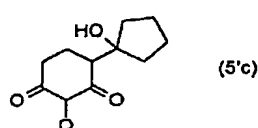
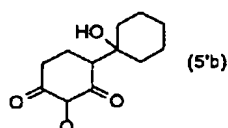


【式中、Qは、上に定義したとおりであり、そしてnは、0、1、2又は3である。】の構造を有する。

【0135】更に好ましい態様において、式(5')の中間体化合物は、式(5'b)又は(5'c):

【0136】

【化123】



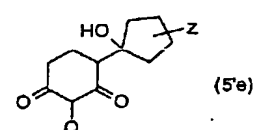
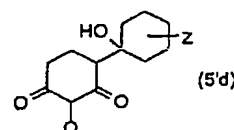
52

【式中、Qは、上に定義したとおりである。】の構造を有する。

【0137】更に好ましい態様において、式(5')の中間体化合物は、式(5'd)又は(5'e):

【0138】

【化124】

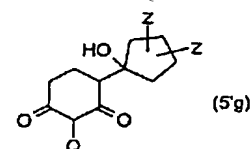
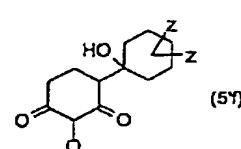


【式中、Q及びZは、上に定義したとおりである。】の構造を有する。

【0139】更に好ましい態様において、式(5')の中間体化合物は、式(5'f)又は(5'g):

【0140】

【化125】



【式中、Q及びそれぞれのZは、上に定義したとおりである。】の構造を有する。

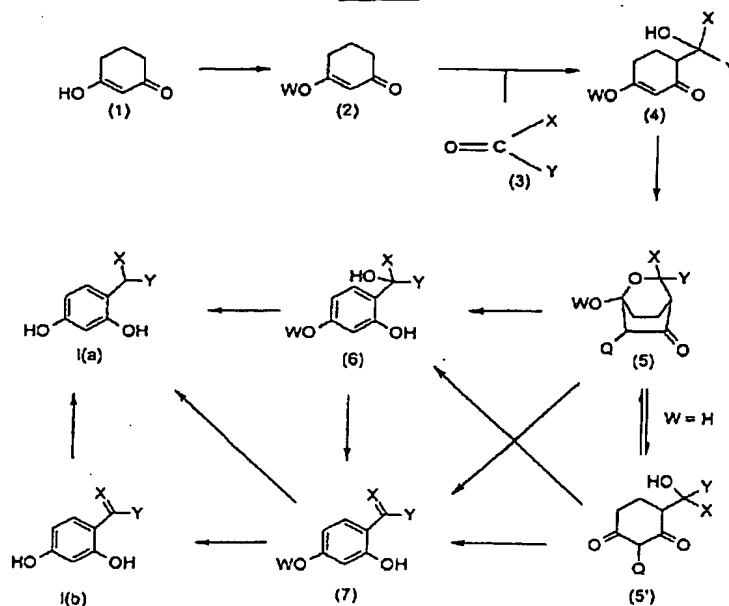
【0141】

【発明の実施の形態】本発明の方法は、以下の反応スキーム及び説明において記載される。

【0142】

【化126】

Scheme 1



【0143】

50

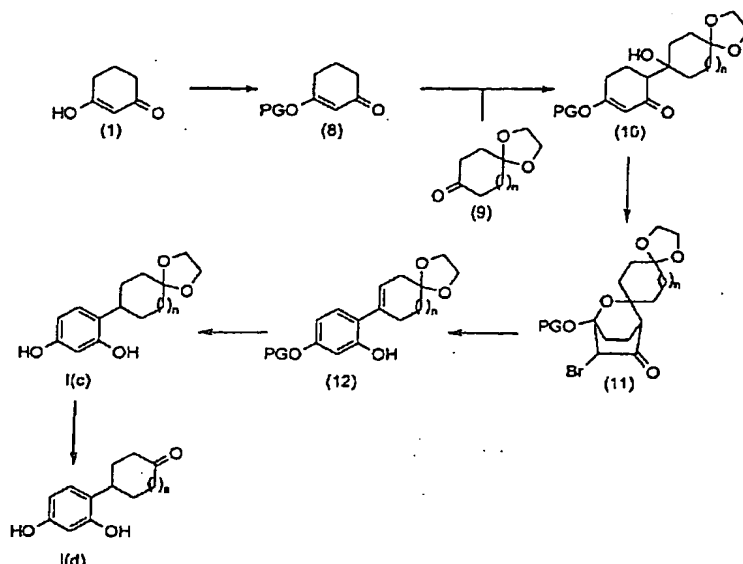
【化127】

(28)

53

54

Scheme 2



スキーム1において、式(2)の化合物は、商業的に入手可能(Aldrich Chemical Co.)な化合物(1)から出発して製造することができる。適当な保護基は、当業者にとって明白であろうように、選択することができる。適当な保護基の例は、ベンジルである。式(2)の化合物への転換は、標準的な条件下で起こすことができる。例えば、保護基がベンジルの場合、Dean-Stark装置を使用して、化合物(1)とベンジルアルコール間で、水の除去を伴って縮合反応を起こすことができる。式

(2)の化合物の式(3)の化合物との縮合反応は、標準的な技術を使用して起こしてもよく、例えば、式(2)の化合物を、エーテル系溶媒中のリチウムジイソプロピルアミド又はリチウムヘキサメチルジシラジドのような塩基で処理し、それに続き式(3)の化合物を加えることにより、式(4)の化合物を得る。WがHの場合、式

(2)の化合物の式(3)の化合物との縮合反応は、ヘキサメチルホスホロアミドのような適当な補助溶媒を伴う、テトラヒドロフランのような適当な溶媒中の、少なくとも2当量のリチウムジイソプロピルアミドのような適当な塩基の使用が必要である。式(4)の化合物の、ジクロロメタン又はクロロホルムのような塩素化された溶媒中の、例えばN-ブロモスクシンイミドのような適当なハロゲン化剤による概略室温での処理により、Qがハロ、そして好ましくは臭素である式(5)の化合物を得ることができる。WがHの場合、式(5)の化合物は、式(5')の化合物と平衡して存在することができる。別の方法として、WがHの場合、式(5')の化合物は、式(4)の化合物を、適当なハロゲン化剤で処理することによって、式(4)の化合物から直接製造してもよい。本発明の方法は、これらの各種の合成経路のそれぞれを包含することを意図している。

【0144】次いで、式(6)の化合物は、式(5)又は(5')の化合物から適当な条件下で生成してもよい。

このような条件は、式(5)又は(5')の化合物を、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中の、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような塩基で、室温付近で処理することを含んでもよい。式I(a)の化合物は、標準的な技術を使用して生成してもよく、例えば、式(6)の化合物を、塩素化された溶媒中の三フッ化ホウ素のようなルイス酸の存在中のトリエチルシランで処理し、続いて適当な条件下で保護基を除去し、又は式(6)の化合物を標準的な条件下で水素化することにより、式I(a)の化合物を得る。式(7)の化合物は、式(5)、(5')又は(6)の化合物から、適当な反応条件下で生成してもよい。このような条件は、式(5)又は(5')又は(6)の化合物を、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような塩基で、約140℃で処理することを含んでもよい。トルエン又はN-メチルピロリジノンのような他の溶媒もまた、この目的に有用である。保護基がベンジルの場合、式(7)の化合物を、標準的な水素化の条件、例えば水素ガス及びエタノール中の木炭上のパラジウムにかけることにより、一般式I(a)の化合物を得る。Wが保護基の場合、式I(b)の化合物は、式(7)の化合物を、当業者にとって明白であろう標準的な条件下で処理することによって形成することができる。式I(b)の化合物は、次に先に記載したような標準的な水素化の条件によって、式I(a)の化合物に転換することができる。化合物I(a)及びI(b)は、式Iの範囲に入る。

【0145】更なる特定のスキームの例としてのスキーム2において、式(8)の化合物は、商業的に入手可能(Aldrich Chemical Co.)な化合物(1)から出発して製造することができる。式(8)の化合物への転換は、標準的な条件下で起こすことができ、例えば保護基がベンジルの場合、Dean-Stark装置を使用して、化

(29)

55

物(1)とベンジルアルコール間で、水の除去を伴って縮合反応を起こすことができる。式(8)の化合物の、式(9)の化合物との縮合反応は、標準的な技術を使用して起こしてもよく、例えば、式(8)の化合物を、エーテル系溶媒中のリチウムジイソプロピルアミドのような塩基で処理し、それに続き式(9)の化合物を加えることにより、式(10)の化合物を得る。式(10)の化合物を、塩素化された溶媒中のN-ブロモスクシンイミドのような適当な臭素化試薬で概略室温で処理することにより、式(11)の化合物を得ることができる。次いで式(12)の化合物は、式(11)の化合物から適当な反応条件下で生成してもよい。このような条件は、式

(11)の化合物を、例えばN, N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中の1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンのような塩基で、約140℃で処理することを含んでいてもよい。保護基がベンジルの場合、式(12)の化合物を、標準的な水素化の条件、例えば水素ガス及びエタノール/テトラヒドロフラン混合物中の木炭上のパラジウムにかけることにより、一般式I (c)の化合物を得る。次いで式I (d)の化合物を、式I (c)の化合物を酸性条件に置くことによって得てもよい。式I (c)及びI (d)の化合物の両者は、式Iの化合物の範囲に入る。

【0146】先に記載した方法において、中間体化合物の官能基は、保護される必要があってもよいことは当業者によって認識されるであろう。保護基の使用は、当技術で公知であり、そして特に、その全体が本明細書中に参考文献として援用される：Protecting Groups in Organic Chemistry, J. W. F. McOmie, (ed.) 1973, Plenum Press; 中に及び：Protecting Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, 1991, Wiley-Interscience中に十分に記載されている。

【0147】本明細書中に記載された方法によって製造されたレゾルシノール誘導体は、この種の化合物に対して先に記載した全ての目的に有用である。例えば、皮膚淡色化剤又は他の化粧用の目的として有用なレゾルシノール誘導体は、本発明の方法によって製造することができる。

【0148】本発明によって製造されたレゾルシノール誘導体が皮膚淡色化剤として有用な場合、これらは日光並びに単純な黒子(年齢斑/雀斑を含む)、シミ/肝斑及び炎症後の色素沈着過度を含むヒトの色素沈着の疾患の治療のために使用してもよい。このような化合物は、メラニンが本質的に生産されるか、又はUV照射(太陽照射のような)に反応して生産されるかに関わらず、メラニンの生産を阻害することによって、そして典型的にはチロシナーゼ酵素を阻害することによって皮膚のメラニン量を減少する。本発明によって製造された活性化皮膚淡色化合物は、使用者によって所望されるようなより

56

明るい皮膚の色調を誘発するように、非病理学的な状態の皮膚のメラニン含有量を減少するために、又はUV照射にさらされた皮膚のメラニンの蓄積を防ぐために使用することができる。これらは更に、皮膚ピーリング剤(グリコール酸又はトリクロロ酢酸皮膚ピーリング剤を含む)と組み合わせで使用して、皮膚の色調を明るくし、そして色素の再沈着を防ぐことができる。適当な投与レジュメ、即ち投与されるそれぞれの投与量、及び活性化化合物の投与の間の特定の間隔は、使用する特定の活性化化合物、治療される患者の状態、及び治療される疾患又は状態の特質及び過酷さによる。好ましくは、活性化化合物は、治療される疾患又は状態に、所望の治療又は改善が得られるような量及び間隔で投与される。

【0149】本発明の方法によって製造された活性化化合物は、更に日焼け防止剤(UVA又はUVB遮断剤)との組み合わせで使用して、色素再沈着を予防し、太陽又はUV誘導の皮膚の暗色化に対して保護し、又はその皮膚のメラニンを減少する能力及びその皮膚漂白作用を増加することもできる。本発明の方法によって製造された活性化化合物は、更にレチノイン酸又はその誘導体又はレチノイン酸受容体と相互作用し、そして本発明物の皮膚のメラニンを減少する能力及び皮膚の漂白作用を促進又は増加し、又は皮膚のメラニンの蓄積を予防する本発明物の能力を増加するいかなる化合物との組み合わせで使用することもできる。本発明によって製造された活性化化合物は、更に4-ヒドロキシアニソールとの組み合わせで使用することもできる。

【0150】本発明の方法によって製造された活性化化合物は、更にアスコルビン酸、その誘導体及びアスコルビン酸基剤の産物(アスコルビン酸マグネシウムのような)又はその皮膚メラニンを減少する能力及びその皮膚漂白作用を促進又は増加する、抗酸化剤機構を持つ他の産物(レスベラトロール(resveratrol)のような)との組み合わせで使用することもできる。

【0151】本発明によって製造された皮膚淡色化活性化化合物は、一般的に少なくとも一つの式(I)の化合物を、医薬として許容できるビヒクル又は希釈剤と共に含む医薬組成物の形態で投与される。このような組成物は、一般的に慣用的な方法で、局所投与に適したような固体又は液体のビヒクル又は希釈剤を使用して、溶液、ゲル、クリーム、ゼリー、ペースト、ローション、軟膏、膏薬、エアゾール等の形態で処方される。

【0152】本発明の活性化化合物の適用のためのビヒクルの例は、水性又は水-アルコール溶液、水中油又は油中水型の乳剤、乳化ゲル、又は二相系を含む。好ましくは、本発明による組成物は、ローション、クリーム、乳剤、ゲル、パック、マイクロ球又はナノ球、又は小胞状分散物の形態である。小胞状分散物の場合、小胞を製造する脂質は、イオン性又は非イオン性又はこれらの混合物であることができる。

(30)

57

【0153】本発明の方法によって製造されたレゾルシノール誘導体を含む皮膚淡色化組成物において、レゾルシノール誘導体の濃度は、一般的に組成物の全重量に対して0.01~10%、好ましくは0.1~10%である。

【0154】本発明によって製造された皮膚淡色化レゾルシノール誘導体は、以下に記載する方法のような、標準的アッセイのいずれかによって測定されるような、そのチロシナーゼ酵素を阻害する能力によって、都合よく確認することができる。

【0155】1. 細胞溶解物を使用したチロシナーゼ (DOPAオキシダーゼ) アッセイ: ヒトのメラノーマ細胞系、SKMEL 188 (Memorial Sloan-Ketteringより使用許可を得た) を、細胞溶解物アッセイ及びスクリーニングに使用する。アッセイにおいて、化合物及びL-ジヒドロキシフェニルアラニン (L-DOPA) (100 μ g/ml) を、ヒトのチロシナーゼを含む細胞溶解物と8時間インキュベーションしてから、プレートで405nmで読み取る。DOPAオキシダーゼアッセイにおける化合物の効力は、 3 H-チロシンを基質として使用したチロシンヒドロキシラーゼアッセイの効力と非常によく相関する。

【0156】2. ヒトの主メラノサイト中のメラニンアッセイ: 化合物を、ヒトの主メラノサイトと、 α -メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) の存在中で、2~3日間インキュベーションする。次いで細胞を水酸化ナトリウム及びドデシル硫酸ナトリウム (SDS) で溶解し、そしてメラニンの信号を405nmで読み取る。別の方法として、 14 C-DOPAを、チロシナーゼ阻害剤と組み合わせた細胞に加え、そして酸不溶性 14 C-メラニンをシンチレーションカウンターで定量する。IC₅₀は、 α -MSHの刺激による新しいメラニンの合成における、化合物の阻害効力を反映する。

【0157】3. チロシンキナーゼアッセイ (TK): TKアッセイは、c-met、erb-B2、又はIGF-rの精製したチロシンキナーゼ領域を使用して行うことができる。ホスホリル化されたチロシン残基に対する特異的抗体を、アッセイに使用する。比色分析信号は、抗体に結合したセイヨウワサビペルオキシダーゼによって発生される。

【0158】4. ヒトの皮膚同等物モデル: ヒトのメラノサイト及び角化細胞の混合物を、空気-液体界面で増殖する。この組織培養物は、組織学的にそして顕微鏡的にヒトの皮膚表皮に類似した、三次元構造を形成する。試験化合物を、細胞の上面に加えて、薬剤の局所適用を模倣する。化合物 (10 μ M) と3日間インキュベーションした後、細胞を十分に洗浄し、そしてDOPAオキシダーゼアッセイのために溶解する。

【0159】5. IL-1アッセイ (インターロイキン-1アッセイ): IL-1 α ELISAアッセイ (R&D system) を、ヒトの皮膚同等物モデル中の、IL-1分泌に対する化合物の効果を評価するために使用することができる。IL-1 α は、プロ炎症性サイトカインであり、そしてUV

58

誘導皮膚炎症において役割を演じる。

【0160】6. in vivoの研究: 均質な皮膚の色をもつ黒色又は暗褐色のモルモットを、この研究に使用することができる。式Iの試験化合物の溶液 (エタノール: プロピレングリコール、70:30中の5%) 及び対照ビヒクルを、モルモットに一日2回、週に5日、4~8週間適用する。このアッセイを使用して、脱色素を、処理を受けない皮膚の反射率を、処理された皮膚の光の反射率から差し引くことによって決定することができる。

【0161】本発明は、以下の実施例によって例示される。しかしながら、本発明が、これらの実施例の特定な詳細によって限定されるものではないことは、了解されるであろう。融点は、補正されていない。プロトン核電磁共鳴スペクトル (400MHz, 1 H NMR) は、d₆-DMSO、CDCl₃、又はd₄-MeOH中の溶液に対して測定され、そしてピークの位置は、テトラメチルシラン (tms) からの間隔のパーセント (ppm) で表現される。ピークの形は、次のように記載される: s、単一線; d、二重線; t、三重線; q、四重線; m、多重線; b、ブロード。

【0162】

【実施例】以下の実施例は、単に例示であり、そして本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0163】 [中間体I]

3- (ベンジルオキシ) -2-シクロヘキセン-1-オン: 電磁攪拌機及びDean Stark装置を備えた丸底フラスコに、1, 3-シクロヘキサジオール (70.0g, 624mmol)、トルエン (500ml)、p-トルエンスルホン酸一水塩 (1.68g, 8.83mmol) 及びベンジルアルコール (65.6g, 606mmol) を加えた。得られた溶液を、還流下で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、そして飽和炭酸ナトリウム水溶液 (4 \times 50ml) で洗浄した。有機層を食塩水 (50ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、褐色の油状物を得て、これは静置により結晶化した。粗製結晶物質をイソプロピルエーテル (100ml) 中でスラリー化し、そして0 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した。混合物を濾過し、そして結晶物質を氷冷イソプロピルエーテル (3 \times 100ml)、続いて冷却した石油エーテル (100ml) で洗浄した。得られた固体を減圧下で一晩乾燥して、標題化合物 (85.3g, 68%) を得た。m/z (ES⁺) 203 (M+H⁺) 。

【0164】 [中間体2]

(\pm)-3- (ベンジルオキシ) -6- (8-ヒドロキシ-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-8-イル) -2-シクロヘキセン-1-オン: 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコに、無水テトラヒドロフラン (600ml) 及びジイソプロピルアミン (38.1ml, 272mmol) を加えた。攪拌された溶液を-78 $^{\circ}$ Cに冷却し、そしてn-ブチルリチウム (113.4ml, 272mmol、ヘキサン中の2.4M) を、一回分20mlのシリンジを使用して滴下により加えた。得られた黄色の溶液を、-78 $^{\circ}$ Cで35分間攪拌し、次いで3-

(31)

59

(ベンジルオキシ) -2-シクロヘキセン-1-オン (50.0g, 248mmol) を、無水テトラヒドロフラン (100ml) 中の溶液として加えた。溶液を1時間攪拌してから、シクロヘキサン-1, 4-ジオンモノエチレンケタール (38.7g, 248mmol) を、無水テトラヒドロフラン (100ml) 中の溶液として加えた。溶液を-78℃で2時間攪拌し、次いで室温まで1時間にわたってゆっくりと温ませた。飽和塩化アンモニウム水溶液 (80ml)、続いてジクロロメタン (700ml) を加え、そして混合物を固体が残らなくなるまで攪拌した。各層を分離し、そして水相をジクロロメタン (2×100ml) で抽出した。混合した有機層を食塩水 (50ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。得られた固体をメタノールで摩砕して、標題化合物 (78.4g, 88%) を得た。 m/z (ES^+) 359 ($M+H^+$)。

【0165】 [中間体3]

(±)-1-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-3-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-8-イル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-5-オン: 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコに、(±)-3-(ベンジルオキシ)-6-(8-ヒドロキシ-1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-8-イル)-2-シクロヘキセン-1-オン (78.4g, 219mmol) 及びジクロロメタン (600ml) を入れた。攪拌された溶液に、N-ブromosuccinimide (40.9g, 230mmol) を一括して加え、続いて水性臭化水素酸 (48%水溶液を3滴) を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いでメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液 (150ml) 及びジクロロメタン (200ml) を含む分液漏斗中に注ぎ、そして漏斗を激しく震盪した。各層を分離し、そして有機層を食塩水 (200ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、固体を得た。メタノール (500ml) で摩砕して、標題化合物 (82.8g, 86%) を白色の固体として得た。 m/z (ES^+) 437及び439 [(1:1), $M+H^+$]。

【0166】 [中間体4]

5-(ベンジルオキシ)-2-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イル) フェノール: 丸底フラスコに、(±)-1-(ベンジルオキシ)-6-ブromo-3-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-8-イル)-2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-5-オン (36g, 82.4mmol) 及び無水N, N-ジメチルホルムアミド (300ml) を入れた。攪拌された溶液に、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (13.6ml, 90.6mmol) を一括して加えてから、激しく攪拌しながら140℃で19時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、そして殆どの溶媒を減圧下で除去した。残った油状物を、ジクロロメタン (500ml) 及び水 (100ml) 間に分配し、そして各層を分離した。有機相を水 (2×100ml)、続いて食塩水 (100ml) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮し

60

て、褐色の固体を得て、これをシリカゲルで吸着した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン次いで酢酸エチル/石油エーテル、3:7, v/v) による精製により、オフホワイト色の固体を得て、これをメタノール (150ml) 中でスラリー化した。スラリーを20分間攪拌し、濾過し、そしてメタノール (50ml) で洗浄した。過剰の溶媒を減圧下で除去した後、標題化合物 (18.2g, 65%) を白色の固体として単離した。 m/z (ES^+) 339 ($M+H^+$)。

10 【0167】 [実施例1]

4-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-8-イル)-1, 3-ベンゼンジオール: 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコに、5-(ベンジルオキシ)-2-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-7-エン-8-イル) フェノール (14.5g, 42.8mmol) 及びテトラヒドロフラン (50ml) を入れた。攪拌された混合物を、溶液となるまで静かに加熱し、その後溶液を室温まで冷却させた。エタノール (100ml) 及びパラジウム (4.54g、活性炭上の10%) を逐次加えた。次いで反応容器を真空にし、水素雰囲気下に置き、そして24時間激しく攪拌した。反応混合物をセライト充填物を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体を得た。粗製固体をジクロロメタン (200ml) 中でスラリー化し、次いでシンター (sinter) 上に集めて、標題化合物 (10.2g, 95%) を白色の固体として得た。 m/z (ES^+) 251 ($M+H^+$)。

20 【0168】 [実施例2]

4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) シクロヘキサノン: 電磁攪拌機を備えた丸底フラスコに、4-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカ-8-イル)-1, 3-ベンゼンジオール (11.3g, 45.2mmol)、アセトン (250ml) 及び水 (50ml) を入れた。攪拌された溶液に、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (1.14g, 4.52mmol) を一括して加え、そして次いで反応混合物を還流下で8時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させた後、殆どのアセトンを真空中で除去し、そして残った混合物を酢酸エチル (200ml) 及び水 (50ml) 間に分配した。水層を酢酸エチル (3×50ml) で抽出し、そして混合した有機層を食塩水 (30ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、オフホワイト色の粉末を得た。粉末をジクロロメタン (100ml) で洗浄し、そして過剰の溶媒を減圧下で除去した後、標題化合物 (9.30g, 100%) をオフホワイト色の粉末として得た。 m/z (ES^+) 207 ($M+H^+$); δ_H (CD_3OD) 1.84-1.97 (2H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 3.39 (1H, t), 6.26 (1H, dd), 6.34 (1H, d), 6.96 (1H, d)。

【0169】 上で引用されたすべての特許、特許出願公開、及び刊行物は、引用することによりその全体が本明

(32)

61

細書中に援用される。本発明は、本発明の個々の側面の一つの例示として意図された、本明細書中に記載された特定の態様による範囲に限定されるものではなく、そして機能的に同等な方法及び成分は、本発明の範囲内であ

62

る。実際、本明細書中に示されそして記載されたものに加えて、本発明の各種の改変は、先の記載から当業者には明白であろう。このような改変は、特許請求の範囲内に入ると意図されている。

フロントページの続き

(72)発明者 ジョン・キッチン
イギリス国バーミンガム ビー7 4イー
ジェイ, アストン・サイエンス・パーク,
ホルト・コート・サウス 10, オーエスア
イ・ファーマシューティカルズ・(ユーケ
イ)・リミテッド

(72)発明者 グラハム・マイケル・ウィン
イギリス国バーミンガム ビー7 4イー
ジェイ, アストン・サイエンス・パーク,
ホルト・コート・サウス 10, オーエスア
イ・ファーマシューティカルズ・(ユーケ
イ)・リミテッド